

การทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังและการตรวจไซโตไคน์ที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะ  
กับยาโดยวิธีอีไลสปอตในการวินิจฉัยการแพ้ยาเซฟาโลสปอรินชนิดไม่เฉียบพลัน



นาย บุญธร ตันวรเศรษฐี

## ศูนย์วิทยทรัพยากร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

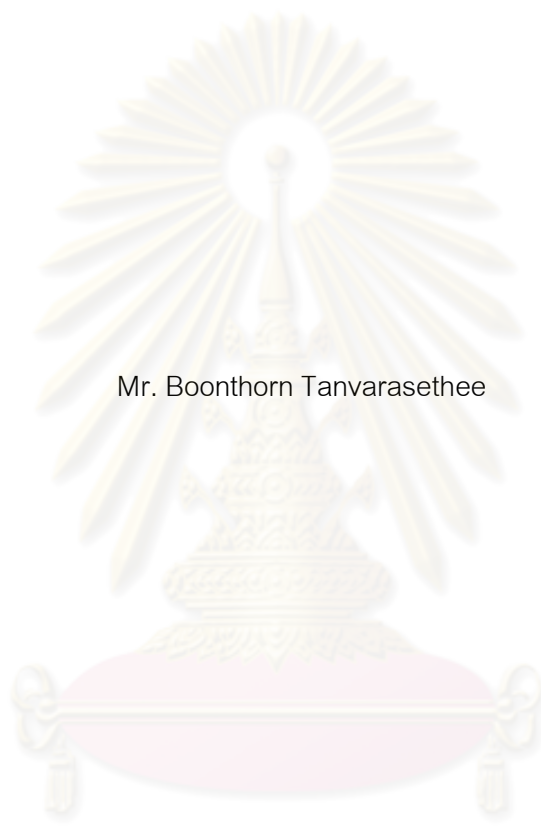
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2553

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

SKIN TESTING AND CYTOKINE SECRETION FROM DRUG SPECIFIC PERIPHERAL  
BLOOD MONONUCLEAR CELL USING ELISPOT ASSAY IN THE DIAGNOSIS OF  
NONIMMEDIATE REACTION TO CEPHALOSPORIN



Mr. Boonthorn Tanvarasethee

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2010

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังและการตรวจไซโตไคน์ที่  
หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาโดยวิธี  
อีไลสปอตในการวินิจฉัยการแพ้ยาเซฟาโลสปอรินชนิดไม่  
เฉียบพลัน

โดย

นาย บุญธร ตันวรเศรษฐี


สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก


ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เจตทะนง แก้วสงคราม


คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง  
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

  
.....  
(ศาสตราจารย์ นายแพทย์ อติศร ภัทราดูลย์)

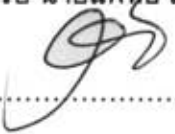
คณบดีคณะแพทยศาสตร์

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
..... ประธานกรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เจตทะนง แก้วสงคราม)

  
..... กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สาทิข สุนทรโยธิน)

  
..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิรัช เมฆอนันต์ธวัช)

บุญธร ตันวรเศรษฐี: การทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังและการตรวจไซโตไคน์ที่หลังจาก  
เม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาโดยวิธีอิไลสปอตในการวินิจฉัยการแพ้ยาเซฟา  
โลสปอรินชนิดไม่เฉียบพลัน (SKIN TESTING AND CYTOKINE SECRETION  
FROM DRUG SPECIFIC PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELL USING  
ELISPOT ASSAY IN THE DIAGNOSIS OF NONIMMEDIATE REACTION TO  
CEPHALOSPORIN ) อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : .ผศ.นพ.เจตทะนง แก้วสงคราม,  
85 หน้า.

ความสำคัญและที่มา : ยาปฏิชีวนะกลุ่มเซฟาโลสปอรินเป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลายใน  
ปัจจุบัน จึงมีผู้ป่วยจำนวนมากมีประวัติแพ้ยา แพทย์มักจะหลีกเลี่ยงการใช้ยากกลุ่มนี้โดยไปให้ยา  
ในกลุ่มอื่นแทนซึ่งมีราคาแพงกว่าและอาจให้ผลไม่ดีนัก เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีวิธีทางปฏิบัติ  
ช่วยในการวินิจฉัยที่ดีพอในการวินิจฉัยการแพ้ยากกลุ่มนี้

วัตถุประสงค์ : เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนัง  
เปรียบเทียบกับวิธีการตรวจหาไซโตไคน์ที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือด  
ด้วยวิธีอิไลสปอต ในผู้ที่แพ้ยากกลุ่มเซฟาโลสปอรินชนิดไม่เฉียบพลัน

วิธีการศึกษา : ทำการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังและทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่มี  
ประวัติแพ้ยากกลุ่มเซฟาโลสปอรินชนิดไม่เฉียบพลันจำนวน 28 ราย

ผลการศึกษา : จากการศึกษาในจำนวนผู้ป่วย 28 ราย ที่มีประวัติแพ้ยากกลุ่ม  
เซฟาโลสปอรินชนิดไม่เฉียบพลัน พบว่า การทดสอบทางผิวหนังให้ผลบวก 2 ราย การทดสอบ  
ด้วยวิธีอิไลสปอตให้ผลบวก 10 ราย ซึ่งการทดสอบด้วยวิธีอิไลสปอตมีความไวมากกว่าการ  
ทดสอบทางผิวหนัง (ร้อยละ 35.7 และร้อยละ 7.1) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  
( $p=0.008$ ) และให้ผลบวกต่อยาเบต้าแลคแตมอื่นที่ไม่ได้แพ้ร้อยละ 25

สรุปผลการศึกษา : การทดสอบด้วยวิธีอิไลสปอตเป็นวิธีที่มีประโยชน์และอาจจะนำมา  
ประยุกต์ใช้ในการทดสอบแพ้ยาเซฟาโลสปอรินชนิดไม่เฉียบพลันทางคลินิก

ภาควิชา..... อวูรศาสตร์..... ลายมือชื่อนิสิต..... บุญธร ตันวรเศรษฐี  
สาขาวิชา..... อวูรศาสตร์..... ลายมือชื่ออ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก..... จงกานอ 11/11/2009  
ปีการศึกษา..... 2553.....

## 5274783530 : MAJOR MEDICINE

KEYWORDS : SKIN TESTING/ CYTOKINE/ ELISPOT/ NONIMMEDIATE/  
CEPHALOSPORIN

BOONTHORN TANVARASETHEE : SKIN TESTING AND CYTOKINES  
SECRETION FROM DRUG SPECIFIC PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR  
CELL USING ELISPOT ASSAY IN THE DIAGNOSIS OF NONIMMEDIATE  
REACTION TO CEPHALOSPORIN . THESIS ADVISOR : ASST. PROF.  
JETTANONG KLAESONGKRAM, M.D., 85 pp.

Background: Cephalosporins are commonly prescribed nowadays and the prevalence of non-immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins has increased worldwide. No practical method to diagnose cephalosporin hypersensitivity is currently available.

Objective : This study was to compare the in vivo and in vitro testing methods for the diagnosis of non-immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins.

Methods : Skin tests and ELISPOT assay were performed in 28 patients with a history of nonimmediated hypersensitivity reaction to cephalosporins.

Results : Skin tests and ELISPOT assays yielded positive results in 2 and 10 patients with a history of non-immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. The sensitivity of ELIPOT assays was significantly higher than that of skin tests (35.7% versus 7.1%, p=0.008). Nonculprit drug (other betalactam) reaction determined by ELISPOT assays was 25%.

Conclusion : ELISPOT assays might be useful methods to diagnose non-immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins in clinical practice.

Department : .....Medicine.....

Student's Signature BOONTHORN TANVARASETHEE

Field of Study : .....Medicine.....

Advisor's Signature JETTANONG KLAESONGKRAM

Academic Year : .....2010.....

## กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี เนื่องด้วยความอนุเคราะห์เป็นอย่างดี  
ยิ่งของ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ เจตตะนง แก้วสงคราม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ที่ได้  
กรุณาแนะนำแนวทาง ข้อคิดเห็นในการทำวิจัย การวิเคราะห์ ประมวลผล และนำเสนอข้อมูล

ขอขอบคุณศาสตราจารย์ นายแพทย์ เกียรติ รัชชังธรรมและผู้ช่วยศาสตราจารย์  
นายแพทย์ อิโรชิ จันทาภากุล ผู้ให้คำปรึกษาแนะนำ ข้อคิดเห็นและข้อมูลต่างๆ ในการทำวิจัย

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ พยาบาลแผนกผู้ป่วยนอก เกษัชกรโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์  
ที่ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัย

ขอขอบคุณผู้ป่วยทุกท่านที่ให้ความร่วมมือในการทำวิจัยด้วยความเต็มใจ

ขอขอบคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ วิรัช เมฆอนันต์ธวัช นายแพทย์  
สุรฤษดี ชาวละออ คุณสุปราณี บุรณประดิษฐ์กุล คุณปาลิดา เรืองจำนงศิลป์ คุณละออองดาว  
บริสุทธิ์ และคุณภัทรวรรค์ ตันติวรสิทธิ์ ที่ให้ความช่วยเหลือในการทำวิจัย

ขอขอบคุณบิดา มารดา ภรรยา บุตร และธิดาอันเป็นที่รักยิ่ง ที่เป็นกำลังใจมาโดย  
ตลอด

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

# สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฌ
สารบัญภาพ.....	ญ
สารบัญแผนภูมิ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฏ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามของการวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	3
1.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย.....	4
1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption).....	5
1.7 รูปแบบการวิจัย.....	5
1.8 ปัญหาทางจริยธรรม.....	5
1.9 ข้อจำกัดในการวิจัย.....	5
1.10 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	6
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	7
2.1 ยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporins .....	9
2.2 การแพ้ยาชนิดไม่เฉียบพลัน.....	16
2.3 ไฮโดรโคไคน์ที่เกี่ยวข้อง.....	36
2.4 Naranjo's scale.....	37
2.5.ปริทรรศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง.....	39
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	41
3.1 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	41

3.2 ขั้นตอนการทำวิจัย.....	42
3.3 การสังเกตและการวัด.....	44
3.4 วิธีการหรือสิ่งแทรกแซง.....	45
3.5 การรวบรวมข้อมูล.....	45
3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	45
3.7 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข.....	46
บทที่ 4 ผลการวิจัย.....	48
บทที่ 5 อภิปรายผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	61
บทที่ 6 สรุปผลการวิจัย.....	67
รายการอ้างอิง.....	69
ภาคผนวก.....	74
ภาคผนวก ก รายละเอียดการศึกษาระดับปริญญาโท.....	75
ภาคผนวก ข เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย.....	78
ภาคผนวก ค แบบบันทึกข้อมูล.....	80
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	85

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	แสดงประเภทของยาในกลุ่ม cephalosporins สูตรโครงสร้าง และ ขนาดยา.....	11
2	แสดงการแบ่งการแพ้ยาโดยอาศัยระยะเวลาหลังการได้รับยา .....	19
3	แสดงการวินิจฉัยแยกโรคของผื่นแพ้ยาที่ผิวหนัง .....	20
4	การแบ่งประเภทการแพ้ยาตามพยาธิกำเนิดโดย Gell และ Coombs .....	24
5	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้ารับการทดสอบการแพ้ยา.....	49
6	แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำแนกตามรายบุคคล.....	50
7	แสดงผลการทดสอบอิไลสปอตของกลุ่มควบคุม 20 คน.....	55
8	แสดงผลการทดสอบอิไลสปอตของกลุ่มผู้ป่วย.....	58
9	แสดงข้อมูลของผู้ป่วยและเปรียบเทียบผลการทดสอบทั้ง 2 วิธี.....	59


  
**ศูนย์วิทยทรัพยากร**  
**จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

## สารบัญภาพ

รูปที่		หน้า
1	แสดงสูตรโครงสร้างทางเคมีของ penicillin และ cephalosporins .....	10
2	แสดงการเกิด penicilloyl และ cephalosporoyl determinants จับกับ carrier proteins .....	17
3	แสดงสมมติฐาน Hapten hypothesis .....	18
4	แสดงสมมติฐาน pharmacological interactions of drugs with immune receptors .....	18
5	แสดงผื่นชนิด maculopapular .....	20
6	แสดงผื่นแพ้ยาในกลุ่มอาการ drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).....	21
7	แสดงผื่นแพ้ยาแบบ atypical target ที่พบใน SJS .....	22
8	แสดงการหลุดลอกของเยื่อบุบริเวณริมฝีปากใน SJS และ TEN.....	22
9	แสดงผื่นแพ้ยาชนิด toxic epidermal necrolysis (TEN).....	22
10	แสดงผื่นผิวหนังลักษณะตุ่มหนองใน AGEP.....	23
11	แสดงสูตรโครงสร้างที่คล้ายกันระหว่างกลุ่มยา penicillins และกลุ่มยา cephalosporins.....	26
12	แสดงภาพของ Finn chamber.....	28
13	แสดงแนวทางและขั้นตอนในการวินิจฉัยการแพ้ยาในกลุ่ม cephalosporin.....	35
14	แสดงผลการทดสอบ patch test ที่ให้ผลบวกต่อ ceftriaxone.....	54
15	แสดงผลการทดสอบ intradermal test ที่ให้ผลบวกต่อ ceftriaxone.....	55
16	แสดงภาพของ ELISPOT plate.....	56

## สารบัญแผนภูมิ

แผนภูมิที่		หน้า
1	แสดงร้อยละของผู้ป่วยตามระดับความน่าจะเป็นของการแพ้ยา.....	51
2	แสดงร้อยละของผู้ป่วยตามชนิดของยาที่แพ้.....	52
3	แสดงร้อยละของผู้ป่วยตามกลุ่มโรคประจำตัว.....	53



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AGEP	Acute generalized exanthema pustulosis
BCIP	5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate
BUN	Blood urea nitrogen
CTL	Cytotoxic T lymphocyte
DNA	Deoxyribonucleic acid
DPT	Drug provocation test
DRESS	Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ELISPOT	Enzyme-linked immunosorbent spot
ENDA	European Network for Drug Allergy
IDT	intradermal (intracutaneous) skin test
mg	milligram
mL	milliliter
mm	millimeter
NBT	Nitro blue tetrazolium
PBP	penicillin-binding protein
PHA	phytohemagglutinin
SFC	spot-forming cells
SGOT	serum glutamic oxaloacetic transaminase
SGPT	serum glutamic pyruvic transaminase
SI	stimulation index
SJS	Stevens Johnson syndrome
TEN	Toxic epidermal necrolysis
Th	Helper T cell

# บทที่ 1

## บทนำ

### 1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย (Background and rationale)

การแพ้ยาเป็นหนึ่งในปัญหาที่สำคัญทางอายุรกรรม โดยพบว่าการเกิดผลข้างเคียงจากยา พบอุบัติการณ์ประมาณ 6.5% ของการรับผู้ป่วยเข้าไว้ในโรงพยาบาล [1-3] และ มากถึง 15% ของผู้ป่วยในต่อนอนโรงพยาบาลนานขึ้นจากผลข้างเคียงของยา[4] จากการทบทวนแบบบันทึกการรับปรึกษาแผนกผู้ป่วยในของหน่วยภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันวิทยาคลินิกของโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในช่วงปี พ.ศ.2552-2553 พบว่ามีการรับการรักษา 60-70 รายต่อปี โดยปรึกษาเรื่องการแพ้ยาประมาณร้อยละ 40 โดยเป็นการแพ้ยาในกลุ่มเซฟาโลสปอรินประมาณ 1 ใน 3

ผลข้างเคียงจากยานั้นไม่ได้มีผลเฉพาะต่อคุณภาพชีวิต แต่ยังทำให้การรักษาล่าช้า ได้รับการตรวจวินิจฉัยที่ไม่จำเป็น หรือแม้กระทั่งเสียชีวิต

ยาปฏิชีวนะเป็นกลุ่มยาที่รับรายงานการแพ้ยาที่พบบ่อยที่สุด โดยเฉพาะผู้ป่วยใน (ในสิ่งคิปรพบว่ แพ้ยาในกลุ่มยาปฏิชีวนะประมาณ 70% และพบว่าเป็นกลุ่มเบต้าแลคแตม 45%[5] )

สำหรับยาในกลุ่มเบต้าแลคแตมที่รู้จักกันดีคือยาในกลุ่มเพนนิซิลลินจัดเป็นยาปฏิชีวนะที่ได้มีการใช้กันอย่างแพร่หลายมาเกือบ 100 ปี แต่เนื่องจากในปัจจุบันมีอุบัติการณ์การดื้อยาในกลุ่มเพนนิซิลลินสูงขึ้น จึงได้มีการนำยาในกลุ่มเซฟาโลสปอรินมาใช้อย่างแพร่หลายมากขึ้น ร่วมกับมีโครงสร้างบางส่วนใกล้เคียงกับยาในกลุ่มเพนนิซิลลิน จึงทำให้เกิดการแพ้ยาในกลุ่มเซฟาโลสปอรินสูงขึ้นมากในปัจจุบัน

การแพ้ยาในกลุ่มเซฟาโลสปอรินสามารถทำให้เกิดปฏิกิริยาได้หลายรูปแบบ[6] โดยสามารถแบ่งอย่างง่ายด้วยระยะเวลาที่เกิดปฏิกิริยาหลังจากได้รับยา [7] ได้เป็นภาวะการแพ้ยาแบบเฉียบพลัน ( เกิดอาการภายใน 1 ชั่วโมง และมีอาการลมพิษ บวม หลอดลมหดเกร็ง หรืออานาฟัยแลกซิส ) และภาวะการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน ( เกิดอาการภายหลังได้รับยาเกิน 1 ชั่วโมง ร่วมกับอาการผื่นซึ่งไม่รุนแรงถึงขั้นเสียชีวิต ) สร้างความลำบากใจให้แพทย์ผู้รักษาในการเลือกยาปฏิชีวนะกลุ่มอื่นทดแทน เนื่องจากผู้ป่วยมีความกังวลในการรับยาที่สงสัยว่าแพ้แม้จะมีอาการไม่รุนแรง

การวินิจฉัยการแพ้ยาในประเทศไทยในปัจจุบัน ส่วนใหญ่ยังใช้วิธีการซักประวัติและตรวจร่างกายเป็นส่วนใหญ่ การตรวจเพิ่มเติมในการวินิจฉัยการแพ้ยา แบบไม่เฉียบพลันสามารถทำการ

ทดสอบทางผิวหนัง (Patch test และ delayed reading intradermal test) ได้ แต่มีความไวต่ำ และยังไม่เป็นที่ยอมรับมากนัก ส่วนการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธี lymphocyte transformation test แม้จะมีความปลอดภัยกว่าแต่ก็มีปัญหาในแง่ความไวและความจำเพาะจึงยังไม่ได้นำมาใช้วินิจฉัยในทางคลินิก วิธีที่ได้รับการยอมรับว่าเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยคือ provocation test ซึ่งมีความเสี่ยงสำหรับผู้ป่วย ดังนั้นเมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยจะแพ้ยาจึงมักจะใช้วิธีหลีกเลี่ยงไปใช้ยาในกลุ่มอื่น ซึ่งอาจจะมีความแพงกว่า หรืออาจไม่ตรงกับโรคที่ต้องการรักษา ก่อให้เกิดการใช้ยาที่ไม่จำเป็น และสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายโดยไม่จำเป็น

ดังนั้นถ้ามีการตรวจทางปฏิบัติการที่น่าเชื่อถือนำไปประกอบการวินิจฉัย ซึ่งน่าจะดีกว่าการใช้เพียงประวัติร่วมกับการทดสอบทางผิวหนัง จะทำให้มีความมั่นใจในการวินิจฉัยมากขึ้น โดยในปัจจุบันเริ่มมีการตรวจระดับไซโตไคน์หลังจากที่เซลล์ที่มีความจำเพาะกับยาด้วยวิธีต่างๆ ได้มีผู้เคยศึกษาโดยใช้วิธีอีไลสโปตตรวจระดับอินเตอร์เฟอรอนแกมมาต่อยา amoxicillin มีความไว 91% แต่ยังไม่มีการศึกษาในกลุ่มยาเซฟาโลสปอริน จึงได้ทำการศึกษานี้ และได้เพิ่มชนิดของไซโตไคน์ ได้แก่ อินเตอร์ลิวคิน 5 และ อินเตอร์ลิวคิน 10 ในการตรวจเพื่อเพิ่มความไว ของการทดสอบ ให้มากขึ้นซึ่งทางคณะผู้วิจัยคิดว่าน่าจะมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันในอนาคต

## 1.2 คำถามของการวิจัย (Research questions)

### คำถามหลัก (Primary research question)

การทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังด้วยวิธีการฉีดใต้ผิวหนัง หรือการแปะบนผิวหนังให้ผลแตกต่างกับจากการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการตรวจหาไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมา หรือ อินเตอร์ลิวคิน 5 หรือ อินเตอร์ลิวคิน 10 ที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดด้วยวิธีอีไลสโปต ในผู้ที่แพ้ยากลุ่มเซฟาโลสปอรินชนิดไม่เฉียบพลัน หรือไม่

### คำถามรอง (Secondary research question)

มีปฏิกริยาข้ามกลุ่มระหว่างเซฟาโลสปอรินกับเบต้าแลกแทมกลุ่มอื่น ที่ตรวจได้จากการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังและการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการตรวจหาไซโตไคน์ในเลือดด้วยวิธีอีไลสโปต หรือไม่

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objectives)

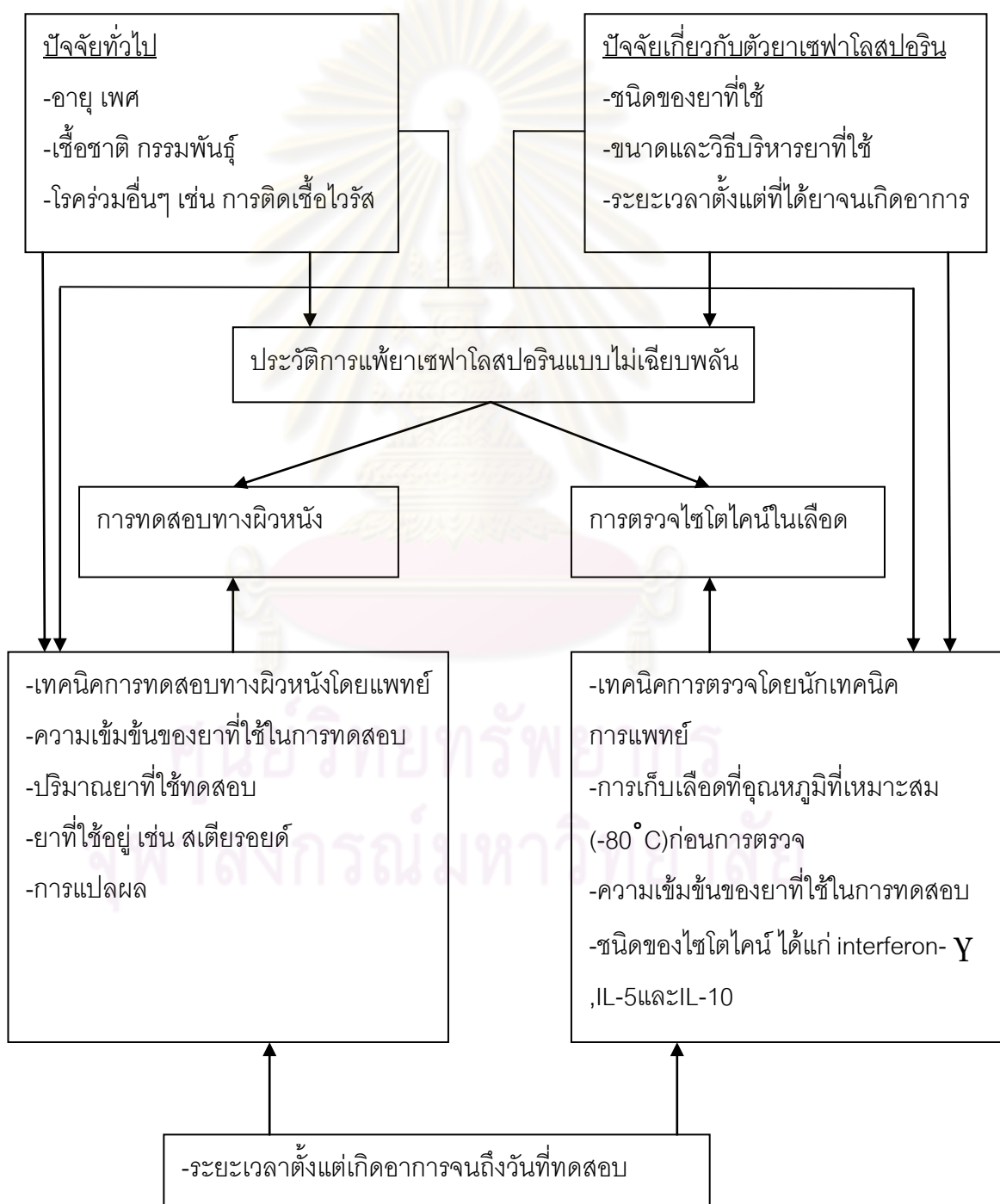
### วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาผลการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังเปรียบเทียบกับวิธีการตรวจหาไซโตไคน์ที่หลังจาก เม็ดเลือดขาว ที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดด้วยวิธีอีไลสโปต ในผู้ที่แพ้ยากลุ่มเซฟาโลสปอรินชนิดไม่เฉียบพลัน

### วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาปฏิกิริยาข้ามกลุ่มระหว่างเซฟาโลสปอรินกับเบต้าแลกแทมกลุ่มอื่น จากการทดสอบทางผิวหนังและการทดสอบด้วยวิธีการตรวจหาไซโตไคน์ในเลือดด้วยวิธีอีไลสปอต

#### 1.4 กรอบแนวความคิดในการวิจัย (Conceptual framework)



## 1.5 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย (Operational definitions)

### การแปลผลการทดสอบทางผิวหนัง

#### 1. การทดสอบด้วยวิธีฉีดใต้ผิวหนัง

ผลบวกหมายถึงขนาดของตุ่มนูนเส้นผ่านศูนย์กลางมากกว่า 5 มิลลิเมตรขึ้นไป ที่ 48-72 ชั่วโมงหลังจากฉีดยาใต้ผิวหนัง [8]

#### 2. การทดสอบด้วยวิธีแปะบนผิวหนัง การอ่านผลพิจารณาตามคำแนะนำของ

International Contact Dermatitis Research group [9]

- Negative reaction

?+ Faint erythema only: doubtful reaction

1+ Nonvascular erythema, infiltration, possibly papules: weak positive reaction

2+ Vesicular erythema, infiltration, papules: strong positive reaction

3+ Intense erythema and infiltration, coalescing vesicles, bullous reaction : extreme positive reaction

IR irritant reaction (ตุ่มแดงเฉพาะบริเวณขอบๆ)

NT Not tested

ผลบวกหมายถึง การอ่านผลที่ 72 ชั่วโมงได้ผลตั้งแต่ 1+ขึ้นไป

โดยสรุปการทดสอบทางผิวหนังในการศึกษานี้ถ้าได้ผลบวกด้วยวิธีฉีดใต้ผิวหนังหรือแปะบนผิวหนังอย่างใดอย่างหนึ่งก็ถือว่าการทดสอบทางผิวหนัง ให้ผลบวก

### การแปลผลการทดสอบด้วยวิธีการตรวจหาไซโตไคน์

ผลบวก หมายถึง ตรวจพบไซโตไคน์ตัวใดตัวหนึ่งมีค่า มากกว่า ค่าอ้างอิง (mean+2SD จากกลุ่มควบคุม) โดยคำนวณค่าอ้างอิงจากการนำค่าไซโตไคน์แต่ละชนิดที่วัดได้เป็น SFCจากกลุ่มควบคุมมาหาค่าเฉลี่ย (mean) และค่าSD

โดยสรุปการทดสอบด้วยวิธีการตรวจหาไซโตไคน์ถ้าได้ผลบวกไม่ว่าจะเป็น อินเตอร์เฟอรอนแกมมาหรือ อินเตอร์ลิวคิน 5 หรือ อินเตอร์ลิวคิน 10 ตัวใดตัวหนึ่งถือว่าการตรวจหาไซโตไคน์ ให้ผลบวก



## 1.6 ข้อตกลงเบื้องต้น (Assumption)

เนื่องจากการตรวจวัดไซโตไคน์ไม่สามารถตรวจวัดได้ทันทีในวันที่เจาะเลือดเนื่องจากต้องทำการตรวจพร้อมกัน แต่ได้เก็บเม็ดเลือดขาวไว้ที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียสซึ่งสามารถรักษาสภาพเม็ดเลือดขาวไว้ได้ จึงมีข้อตกลงว่าผลการตรวจไซโตไคน์ที่วัดได้ในการตรวจทันทีไม่แตกต่างกับการตรวจจากการเก็บเลือดไว้ที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส

## 1.7 รูปแบบการวิจัย (Research design)

เป็นการวิจัยแบบ cross-sectional study

## 1.8 ปัญหาทางจริยธรรม (Ethical considerations)

- การได้รับความยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร (inform consent)
- การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ทำในผู้ป่วยแพ้ยากลุ่มเซฟาโลสปอรินแบบไม่เจ็บป่วย โดยทำการฉีดยาเข้าในชั้นผิวหนังร่วมกับการแปะบนผิวหนัง ผู้ที่มีอาการแพ้จะมีผื่น บวมขึ้นเฉพาะตรงบริเวณที่ทำการทดสอบหลังจากการฉีดและการแปะไปแล้ว 72 ชั่วโมง ซึ่งจะหายไปเอง และการวิจัยนี้ทำโดยบุคลากรทางการแพทย์ ซึ่งมีประสบการณ์ในการดูแลผู้ป่วยและทำการตรวจในสถานที่ซึ่งมีอุปกรณ์สำหรับช่วยเหลือในกรณีเกิดเหตุการณ์ฉุกเฉินเพื่อความปลอดภัยในระดับสูงสุดแก่ผู้ป่วย ส่วนการเจาะเลือดผู้ป่วยอาจทำให้มีอาการเจ็บเล็กน้อยหรือเกิดจ้ำเลือดได้แต่อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวอยู่ในระดับต่ำมาก
- การศึกษานี้ได้ส่งให้คณะกรรมการจริยธรรมของ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยเพื่อขอความเห็นชอบก่อน
- ข้อมูลที่ได้จากการศึกษา รวมถึงประวัติที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย จะถูกเก็บรักษาไว้เป็นความลับ โดยคำนึงถึงสิทธิของผู้ป่วยเป็นสำคัญ และการนำเสนอผลการวิจัย จะเป็นภาพรวมของการศึกษาทั้งหมด ไม่ได้เป็นข้อมูลนำเสนอรายบุคคล

## 1.9 ข้อจำกัดในการวิจัย

- การทดสอบทางผิวหนังต้องนัดผู้ป่วยมาอ่านผลที่ 48-72 ชั่วโมง ทำให้ต้องนัดวันที่ไม่ตรงกับวันหยุดราชการ
- ยาที่ใช้ทดสอบเป็นยาฉีดซึ่งเมื่อผสมแล้วเก็บไว้ได้ไม่นาน จึงต้องนัดผู้ป่วยมาพร้อมกัน ครั้งละหลายคน

- ในการศึกษานี้ไม่สามารถทำการ provocation test ซึ่งเป็น gold standard ได้จากปัจจัยหลายอย่าง เช่น ผู้ป่วยไม่ยินยอม และระยะเวลาในการวิจัยมีจำกัดเพราะจะ provocation test เฉพาะรายที่ให้ผลการทดสอบทางผิวหนังและผลทางห้องปฏิบัติการเป็นลบเท่านั้น เนื่องจากคำนึงถึงความปลอดภัยของผู้ป่วย จึงทำให้ต้องแปลผลที่ได้อย่างระมัดระวัง

#### 1.10 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย (Expected benefits & applications)

- ทราบถึงผลการทดสอบการแพ้ยาด้วยการทดสอบทางผิวหนังและการตรวจระดับไซโตไคน์ด้วยวิธีอีไลสปอต
- สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการให้บริการทางคลินิกได้



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 2

### ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

#### แนวคิดและทฤษฎี

#### 2.1 ยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporins

2.1.1. คุณสมบัติทางเคมีและโครงสร้างของยากลุ่ม cephalosporins

2.1.2. ประเภทของยากลุ่ม cephalosporins

2.1.2.1. Cephalosporin รุ่นที่ 1

2.1.2.2. Cephalosporin รุ่นที่ 2

2.1.2.3. Cephalosporin รุ่นที่ 3

2.1.2.4. Cephalosporin รุ่นที่ 4

2.1.3. กลไกการออกฤทธิ์

2.1.4. ขอบเขตการออกฤทธิ์และข้อบ่งชี้

2.1.5. เภสัชจลนศาสตร์

2.1.6. กลไกการดื้อยา

2.1.7. อาการไม่พึงประสงค์

2.1.8. สรุป

#### 2.2. การวินิจฉัยการแพ้ยากลุ่ม cephalosporin แบบไม่เฉียบพลัน

2.2.1. การแพ้ยากลุ่ม cephalosporin แบบไม่เฉียบพลัน

2.2.1.1. กลไกของการแพ้ยา cephalosporins

2.2.1.2. ลักษณะทางคลินิกของการแพ้ยา cephalosporins

2.2.1.3. ปฏิกริยาการแพ้ข้ามกลุ่ม ( cross-reactivity )

2.2.1.3.1. ปฏิกริยาการแพ้ข้ามกลุ่มของยา cephalosporins กับยาในกลุ่ม penicillins

2.2.1.3.2. ปฏิกริยาการแพ้ข้ามกลุ่มภายในกลุ่ม cephalosporins

2.2.1.3.3. ปฏิกริยาการแพ้ข้ามกลุ่มของยา cephalosporins กับยาในกลุ่ม carbapenem/monobactam

2.2.1.4. การวินิจฉัยภาวะแพ้ยากลุ่ม cephalosporins

- 2.2.1.4.1. การทดสอบทางผิวหนัง ( skin test )
- 2.2.1.4.2. การตรวจทางห้องปฏิบัติการ
- 2.2.1.4.3. Drug provocation test
- 2.2.1.5. แนวทางและขั้นตอนในการวินิจฉัย
- 2.3. ไฮโดโคเนที่เกี่ยวข้อ
- 2.4. Naranjo's scale
- เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง
- 2.5. ปรีทรรศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 2.1 ยาปฏิชีวนะกลุ่ม cephalosporins [10]

ยากลุ่ม Betalactam antibiotic เป็นยาที่ใช้กันแพร่หลาย โดยลักษณะของยาในกลุ่มนี้มีลักษณะโครงสร้างที่เป็น Beta-lactam ring ตัวยาในกลุ่มนี้ประกอบด้วย

- Penicillins
- Cephalosporins
- Cephamycins
- Carbapenems
- Monobactams

ตัวยา Penicillin นั้น คิดค้นได้ตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1929 โดยผลิตจากเชื้อราที่ชื่อ penicillium notatum และเริ่มมีการใช้เป็นยาปฏิชีวนะในปี ค.ศ. 1941 หลังจากนั้นได้มีการคิดค้นและพัฒนา กลุ่มยา Beta-lactam เรื่อยมา

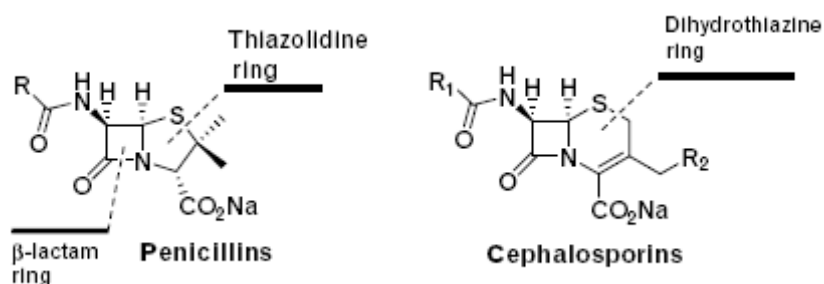
ในปัจจุบันยากลุ่ม Betalactam antibiotic ที่นิยมใช้มากที่สุดคือยา กลุ่ม cephalosporins โดยยา กลุ่ม cephalosporins นั้น ถูกคิดค้นได้ตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1948[11] และได้มีการนำมาใช้เป็นยาปฏิชีวนะในทศวรรษที่ 1960 มีคุณสมบัติทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ดีและเป็นพิษต่ำ จึงถูกนิยมนำมาใช้อย่างกว้างขวาง โดยเป็นตัวเลือกแรกในการรักษาโรคติดเชื้อ เช่น ปอดอักเสบ เยื่อหุ้มสมองอักเสบ และท่อปัสสาวะอักเสบจากเชื้อหนองใน

ยา กลุ่ม cephalosporins นั้นถูกสกัดจากเชื้อรา Cephalosporium acremonium ซึ่งสารประกอบที่สกัดได้จากเชื้อรานี้มี 3 ชนิด คือ Cephalosporin P, Cephalosporin N และ Cephalosporin C ซึ่งยาที่ใช้ในปัจจุบันเป็นอนุพันธ์ที่สังเคราะห์ได้จาก Cephalosporin C เพราะมีประสิทธิภาพในการยับยั้งและฆ่าเชื้อแบคทีเรียได้ทั้งแกรมบวกและแกรมลบ

โดยในบทความนี้จะขอกล่าวถึงยา กลุ่ม cephalosporins เท่านั้น ส่วนยา beta-lactam กลุ่มอื่นๆ สามารถหาได้จากบทความที่มีการตีพิมพ์ได้ทั่วไป

### 2.1.1 คุณสมบัติทางเคมีและโครงสร้างของยา กลุ่ม cephalosporins

ยา กลุ่ม Cephalosporins มีสูตรโครงสร้างคล้ายยา กลุ่ม Penicillins โดยโครงสร้างประกอบด้วย 7-aminocephalosporanic acid nucleus ซึ่งประกอบด้วยวงแหวน Beta-lactam เชื่อมติดกับวงแหวน dihydrothiazine ส่วน Penicillins นั้นโครงสร้างประกอบด้วยวงแหวน Beta-lactam เชื่อมติดกับวงแหวน thiazolidine



### รูปที่ 1 . สูตรโครงสร้างทางเคมีของ penicillin และ cephalosporins[12]

การดัดแปลงยาในกลุ่ม Cephalosporins ด้วยการแทนที่ด้วยโมเลกุลต่างๆบริเวณ side chain R<sub>1</sub> ที่ตำแหน่ง C-7 และ R<sub>2</sub> ที่ตำแหน่ง C-3 ซึ่งการดัดแปลง side chain R<sub>1</sub> โดยทั่วไปจะเพิ่มความทนทานต่อเอนไซม์เบต้าแลคตาเมส ทำให้ประสิทธิภาพดีขึ้นและการครอบคลุมเชื้อกว้างขวางขึ้น เช่น cefuroxime cefotaxime ceftriaxone และ ceftazidime ส่วนการดัดแปลงที่ตำแหน่ง R<sub>2</sub> จะทำให้ค่าครึ่งชีวิตของระดับยาในเลือดยาวขึ้น เช่น cefazolin ceftriaxone cefoperazone และ ceftazidime

การเติมกลุ่ม methoxy ที่ตำแหน่ง C-7 ทำให้เกิดยาในกลุ่ม cephamycins ( cefoxitin และ cefotetan ) ซึ่งทำให้สามารถครอบคลุมแบคทีเรียแวนแอมโรบได้

แต่การดัดแปลง side chain บางครั้งทำให้เกิดผลเสียได้ เช่นการเติม methylthiotetrazole ที่ตำแหน่ง R<sub>2</sub> จะรบกวนการสร้างปัจจัยที่ทำให้เลือดแข็งตัวที่อาศัยวิตามินเค

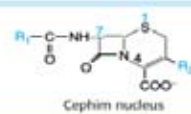
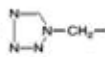
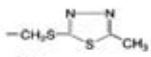
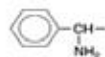



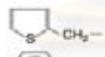
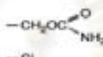
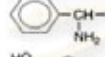

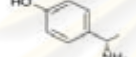
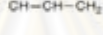

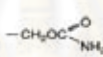




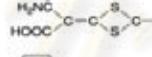
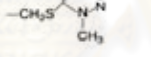
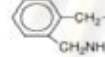
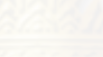
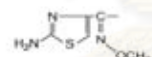
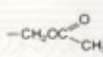
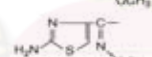
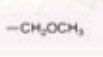
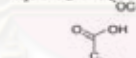

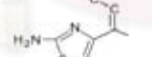


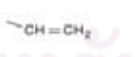
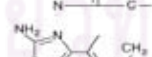


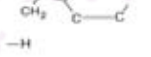
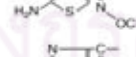

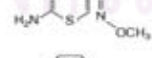
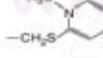
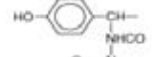
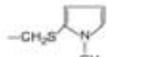
#### 2.1.2 ประเภทของยาในกลุ่ม cephalosporins

การแบ่งประเภทของยาในกลุ่ม cephalosporins นั้น สามารถแบ่งประเภทได้หลายรูปแบบ โดยอาศัย สูตรโครงสร้างทางเคมี เภสัชวิทยาคลินิก การดื้อยาด้วยเอนไซม์เบต้าแลคตาเมส หรือขอบเขตการออกฤทธิ์ในการครอบคลุมเชื้อแบคทีเรีย แต่ที่นิยมจะแบ่งตามรุ่นโดยอาศัยขอบเขตการออกฤทธิ์ในการครอบคลุมเชื้อแบคทีเรีย โดยที่ยาใน รุ่นที่ 1-3 นั้นจะมีทั้งในรูปยาฉีดและยารับประทาน แต่ในยารุ่นที่ 4 จะมีเฉพาะในรูปยาฉีดเท่านั้น ในรายละเอียดการครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียจะกล่าวในหัวข้อขอบเขตการออกฤทธิ์และข้อบ่งชี้

ประเภทของยาแบ่งตามรุ่นได้ดังนี้(ดังตารางที่ 1)

- 2.5.1.1. Cephalosporin รุ่นที่ 1
- 2.5.1.2. Cephalosporin รุ่นที่ 2
- 2.5.1.3. Cephalosporin รุ่นที่ 3
- 2.5.1.4. Cephalosporin รุ่นที่ 4

ตารางที่ 1 ประเภทของยากลุ่ม cephalosporins สูตรโครงสร้าง และ ขนาดยา [11]

COMPOUND (TRADE NAMES)	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	DOSAGE FORMS,* ADULT DOSAGE FOR SEVERE INFECTION, AND t <sub>1/2</sub>
 Cephim nucleus			
<i>First-generation</i>			
Cefazolin (ANCEF, KEFZOL, others)			I: 1 to 1.5 g every 6 hours t <sub>1/2</sub> = about 2 hours
Cephalexin (KEFLEX, others)			O: 1 g every 6 hours t <sub>1/2</sub> = 0.9 hour
Cefadroxil (DURICEF)			O: 1 g every 12 hours t <sub>1/2</sub> = 1.1 hours
<i>Second-generation</i>			
Cefoxitin <sup>1</sup> (MEFOXIN)			I: 2 g every 4 hours or 3 g every 6 hours t <sub>1/2</sub> = 0.7 hours
Cefaclor (CICLOR)			O: 1 g every 8 hours t <sub>1/2</sub> = 0.7 hours
Cefprozil (CEFZIL)			O: 500 mg every 12 hours t <sub>1/2</sub> = 1.3 hours
Cefuroxime (ZENACEF)			I: up to 3 g every 8 hours t <sub>1/2</sub> = 1.7 hours
Cefuroxime acetil <sup>2</sup> (CIFTIN)			T: 500 mg every 12 hours
Loracarbef <sup>1</sup> (LORABID)			O: 200 to 400 mg every 12 hours t <sub>1/2</sub> = 1.1 hours
Cefotetan (CEFOTAN)			I: 2 to 3 g every 12 hours t <sub>1/2</sub> = 3.3 hours
Ceforanide (PRECEF)			I: 1 g every 12 hours t <sub>1/2</sub> = 2.6 hours
<i>Third-generation</i>			
Cefotaxime (CLAFORAN)			I: 2 g every 4 to 8 hours t <sub>1/2</sub> = 1.1 hours
Cefepodoxime proxetil <sup>3</sup> (VANTIN)			O: 200 to 400 mg every 12 hours t <sub>1/2</sub> = 2.2 hours
Cefibuten (CEDAX)			O: 400 mg every 24 hours t <sub>1/2</sub> = 2.4 hours
Cefdinir (OMNICEF)			O: 300 mg every 12 hours or 600 mg every 24 hours t <sub>1/2</sub> = 1.7 hours
Cefditoren pivoxil (SPECTRACEF)			O: 400 mg every 12 hours t <sub>1/2</sub> = 1.6 hours
Ceftizoxime (CEFZOX)			I: 3 to 4 g every 8 hours t <sub>1/2</sub> = 1.8 hours
Ceftriaxone (ROCEPHIN)			I: 2 g every 12 to 24 hours t <sub>1/2</sub> = 8 hours
Cefoperazone (CEFOPID)			I: 1.5 to 4 g every 6 to 8 hours t <sub>1/2</sub> = 2.1 hours
Ceftazidime (HORTAZ, others)			I: 2 g every 8 hours t <sub>1/2</sub> = 1.8 hours
<i>Fourth-generation</i>			
Cefepime (MAXIPIME)			I: 2 g every 8 hours t <sub>1/2</sub> = 2 hours

### 2.1.3 กลไกการออกฤทธิ์

2.1.3.1 ยับยั้งการสร้างผนังเซลล์ของแบคทีเรีย โดยจับกับ penicillin-binding protein (PBP) แล้วยับยั้ง transpeptidase ใน PBP ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการ cross-link สาย peptidoglycan เพื่อสร้างผนังเซลล์

2.1.3.2 กระตุ้นเอนไซม์ autolysin ทำให้แบคทีเรียย่อยสลายตัวเองมากขึ้น

2.1.3.3 ยามีฤทธิ์ bactericidal แต่อาจมีฤทธิ์ bacteriostatic ขึ้นกับชนิดของแบคทีเรียและขนาดของยาที่ใช้

### 2.1.4 ขอบเขตการออกฤทธิ์และข้อบ่งชี้

2.1.4.1 Cephalosporin รุ่นที่ 1 (first generation)

ใช้ได้ผลดีต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก เช่น Staphylococci Streptococci รวมทั้งแบคทีเรียแกรมลบบางชนิด เช่น E. coli, Klebsiella pneumoniae และ Proteus mirabilis ยาไม่ครอบคลุมเชื้อ Enterococci (Enterococcus faecalis) และ methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA)

2.1.4.2 Cephalosporin รุ่นที่ 2 (second generation)

มีฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียแกรมลบได้มากขึ้น เช่น Moraxella catarrhalis, Hemophilus influenza และ Neisseria แต่ออกฤทธิ์ต่อแบคทีเรียแกรมบวกได้ลดลงเมื่อเทียบกับ Cephalosporin รุ่นที่ 1 นอกจากนี้ยังใช้ได้ผลต่อเชื้อ Anaerobes เช่น Bacteroides fragillilis ยากลุ่มนี้ใช้ไม่ได้ผลกับ Pseudomonas aeruginosa

2.1.4.3 Cephalosporin รุ่นที่ 3 (third generation)

มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้น้อยกว่า Cephalosporin รุ่นที่ 1 และ 2 แต่ใช้ได้ผลดีต่อเชื้อแบคทีเรียแกรมลบหลายชนิดรวมทั้งเชื้อ Pseudomonas aeruginosa และ Enterobacteriaceae

2.1.4.4 Cephalosporin รุ่นที่ 4 (fourth generation)

มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียแกรมลบได้กว้างขึ้นและได้ผลดีกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ Cephalosporin รุ่นที่ 3 และใช้ได้ผลดีต่อเชื้อแบคทีเรียที่ดื้อต่อยา Cephalosporin รุ่นที่ 3



### 2.1.5 เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics)

#### การดูดซึม

ยาในกลุ่ม Cephalosporins ส่วนใหญ่ให้โดยการฉีดเข้าเส้นเลือดดำหรือกล้ามเนื้อ เนื่องจากไม่ทนกรดในกระเพาะอาหาร มีบางตัวที่สามารถทนกรดในกระเพาะอาหารได้ เช่น Cephalexin Cefadroxil Cefprozil และ Cefaclor จึงให้โดยการรับประทาน ซึ่งอาหารมีผลต่อการดูดซึมและระดับยาในเลือดของยาเหล่านี้ ยกเว้น Cefadroxil

#### การกระจาย

ยาในกลุ่ม Cephalosporins กระจายตัวได้ดีในเนื้อเยื่อต่างๆและของเหลวในร่างกาย โดยความเข้มข้นของยาจะมีมากที่ตับและไต และยังสามารถผ่านเข้าไปในน้ำไขสันหลังทำให้สามารถใช้รักษาโรคเยื่อหุ้มสมองอักเสบได้ ตัวอย่างยาเช่น cefotaxime ceftriaxone และ cefepime

สามารถผ่านเข้าไปในเยื่อหุ้มข้อและเยื่อหุ้มหัวใจได้ดี แต่ซึมเข้ารกในลูกตาได้ต่ำ นอกจากนี้ยังสามารถผ่านทางรกและน้ำนมได้ด้วย

#### การเปลี่ยนแปลง

ยาในกลุ่ม Cephalosporins ส่วนใหญ่ไม่ถูกเปลี่ยนแปลง ยกเว้น Cefotaxime Cephalothin และ Cephapirin ที่ถูกเปลี่ยนแปลงได้บ้างที่ตับและเนื้อเยื่ออื่นๆ ได้ desacetyl metabolite ซึ่งมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อได้น้อยลง

#### การขับถ่าย

ยาในกลุ่ม Cephalosporins ถูกขับถ่ายได้ 2 ทาง ดังนี้

1. ทางไต เป็นส่วนใหญ่โดยกระบวนการ glomerular filtration และ/หรือ tubular secretion จึงควรปรับขนาดยาในกรณีที่มีการบกพร่องทางไต
2. ทางน้ำดี โดยผ่านตับ พบเป็นส่วนน้อย เช่น Ceftriaxone Cefoperazone

### 2.1.6 กลไกการดื้อยา

2.1.6.1 เชื้อแบคทีเรียสร้างเอนไซม์เบต้าแลคตาเมส มากขึ้น ทำให้สามารถไปย่อยวงแหวนเบต้าแลคแทม และทำให้ cephalosporin หมดฤทธิ์

2.1.6.2 เปลี่ยนแปลงที่ Penicillin-binding proteins (PBPs) ซึ่งเป็นบริเวณที่ cephalosporin จะเข้าไปจับ

2.1.6.3 ลดการผ่านของยาเข้าสู่เซลล์ทำให้ไม่สามารถเข้าถึงบริเวณที่ออกฤทธิ์ได้

## 2.1.7 อาการไม่พึงประสงค์

2.1.7.1 การแพ้ยา เป็นผลข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุด และไม่มีหลักฐานว่า cephalosporin ตัวใดแพ้บ่อยกว่ากัน โดยการแพ้ที่พบบ่อยเป็นผื่นชนิด maculopapular ซึ่งจะเกิดผื่นหลังจากได้รับยาเป็นเวลาหลายวัน โดยอาจจะมีไข้และ/หรือ มีเม็ดเลือดขาวชนิด Eosinophil สูงหรือไม่ก็ได้ ส่วนการแพ้ชนิดเฉียบพลัน เช่น ผื่นคัน ลมพิษและ anaphylaxis (การแพ้ยาชนิดรุนแรง) พบได้น้อยกว่า (อุบัติการณ์ของ anaphylaxis ประมาณร้อยละ 0.0001-0.1) [6] และมักพบอาการแพ้ในผู้ที่แพ้ยาปฏิชีวนะกลุ่ม Penicillins เนื่องจากมีสูตรโครงสร้างวงแหวนเบต้าแลคแตมเหมือนกัน ซึ่งการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าปฏิกิริยาข้ามกลุ่มระหว่างยาทั้งสอง ประมาณร้อยละ 20 แต่ในการศึกษาทางคลินิก พบเพียงร้อยละ 1 [11]

2.1.7.2 ผลต่อระบบเลือด อาจพบการทดสอบด้วยวิธี Coombs ให้ผลบวก (อุบัติการณ์ ประมาณร้อยละ 1-2) [6] ได้เมื่อให้ยาในขนาดสูง ส่วนการกดไขกระดูกนั้นพบได้น้อยมาก อาจพบภาวะเลือดออกง่ายจากการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ต้องอาศัยวิตามินเคจากการใช้ cephalosporin ที่มีกลุ่ม methylthiotetrazole

2.1.7.3 ผลต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น คลื่นไส้ อาเจียน รวมถึงท้องเสียซึ่งพบบ่อยในการใช้ cefoperazone

2.1.7.4 ผลต่อดับ เช่น ทำให้ระดับ SGOT และ SGPT เปลี่ยนแปลง ซึ่งสามารถกลับสู่ภาวะปกติได้เมื่อหยุดยา

2.1.7.5 ผลต่อไต เช่น ทำให้ระดับ BUN และ serum creatinine เพิ่มขึ้น (acute tubular necrosis) ก็มีรายงานแม้จะไม่บ่อยเท่ายาในกลุ่ม Aminoglycosides และ Polymyxins โดยพบในยา cephaloridine และ cephalothin ซึ่งไม่มีจำหน่ายแล้ว ส่วนยาอื่นในกลุ่มมีโอกาสเกิดน้อยถ้าใช้ในขนาดปกติ

2.1.7.6 ผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง เช่น ปวดศีรษะ วิงเวียน

2.1.7.7 ปฏิกิริยาเฉพาะที่บริเวณที่ฉีด เช่น ถ้าฉีดเข้ากล้ามเนื้อจะทำให้ปวดมาก บริเวณที่ฉีด หรือถ้าฉีดเข้าเส้นเลือดดำในขนาดที่สูงเป็นเวลานานอาจทำให้หลอดเลือดดำ อักเสบได้

2.1.7.8 ติดเชื้อแทรกซ้อนได้ง่าย เช่น เชื้อรา Candida และ Pseudomonas

2.1.7.9 ปฏิกิริยา Disulfiram-like พบในการใช้ cephalosporin ที่มีกลุ่ม methylthiotetrazole

### 2.1.8 สรุป

ยาในกลุ่ม cephalosporins นั้นเป็นยาในกลุ่มเบต้าแลคแตมที่นิยมใช้มากกว่า 30 ปี เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการครอบคลุมเชื้อในปัจจุบัน และมีผลข้างเคียงต่ำ แต่จากการใช้ยาในกลุ่มนี้มากขึ้นเรื่อยๆ โดยเฉพาะการใช้ยาโดยไม่มีข้อบ่งชี้ นั้นทำให้เกิดปัญหาที่สำคัญคือการดื้อยา ที่เป็นปัญหาสำคัญในปัจจุบัน

นอกจากนี้ยังทำให้พบอุบัติการณ์การแพ้ยาเพิ่มสูงขึ้นด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ข้อมูลในประเทศไทยพบว่า ยาในกลุ่ม cephalosporins เป็นยาปฏิชีวนะที่มีรายงาน adverse drug reactions ได้บ่อยในผู้ป่วยที่รับไว้ในโรงพยาบาล โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาชนิดที่มีการใช้กันอย่างกว้างขวาง เช่น ceftriaxone ทำให้เป็นปัญหาในการเลือกใช้ยา cephalosporins ตัวอื่นๆ ในอนาคต นอกจากนั้นแล้ว การที่ cephalosporins เป็นยาในตระกูลเบต้าแลคแตม ก่อให้เกิดความกังวลในการใช้ยานี้ในผู้ที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม penicillin มาก่อน และส่งผลในการตัดสินใจเลือกใช้ยาในกลุ่มของ carbapenems/monobactams อีกด้วย

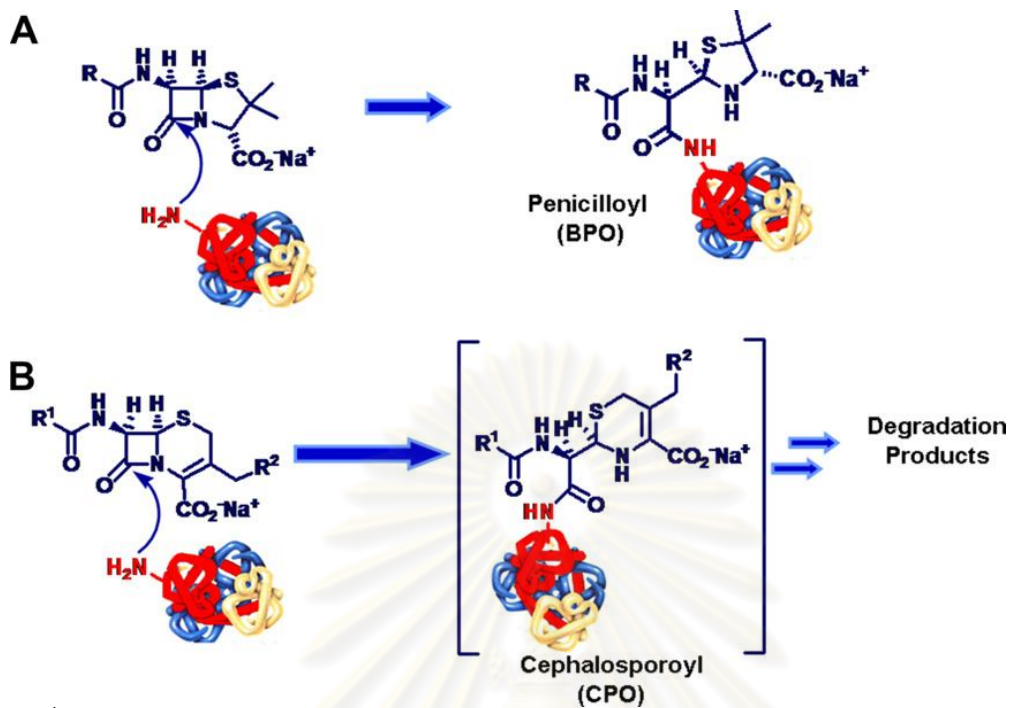
## 2.2 การวินิจฉัยการแพ้ยาในกลุ่ม cephalosporin แบบไม่เฉียบพลัน

### 2.2.1 การแพ้ยาในกลุ่ม cephalosporin แบบไม่เฉียบพลัน

#### 2.2.1.1 กลไกของการแพ้ยา cephalosporins

ยา cephalosporins อยู่ในตระกูลเบต้าแลคแตม เช่นเดียวกับยา penicillin แต่มีสูตรโครงสร้างที่แตกต่างกัน ยา penicillin มีส่วนประกอบเป็นส่วนของวงแหวนเบต้าแลคแตมกับวงแหวน thiazolidine และ 1 side chain ส่วนยาในกลุ่ม cephalosporins ประกอบด้วย beta-lactam ring กับ dihydrothiazine ring และ 2 side chains ( $R_1$  ที่ตำแหน่ง 7' และ  $R_2$  ที่ตำแหน่ง 3') โดยทั่วไปแล้วการกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้เกิดอาการแพ้ของยา cephalosporins มีอัตราต่ำกว่ายา penicillin เนื่องจากการทำปฏิกิริยาของยากับ carrier protein (haptization) ของยา penicillin นั้นรวดเร็วและมีประสิทธิภาพที่ดีกว่ายา cephalosporins เนื่องจากการแตกออกของวงแหวนเบต้าแลคแตมในยา cephalosporins ทำให้เกิด cephalosporoyl ที่เป็นสาร intermediate ที่ไม่เสถียรและสลายตัวได้ง่าย ส่วนโครงสร้างของ penicilloyl นั้นมีความเสถียรทำให้กระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ดีกว่า cephalosporoyl นอกจากนั้นแล้วส่วนของ dihydrothiazine ring และ  $R_2$  side chain ที่เหลืออยู่ของยา cephalosporin ก็จะถูกสลายในระยะเวลาอันรวดเร็ว ทำให้ไม่สามารถสร้างเป็น hapten carrier conjugate เพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ เหลือเพียงแต่ส่วนของ  $R_1$  side chain กับส่วนของวงแหวนเบต้าแลคแตมที่เหลืออยู่ที่มีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นภูมิคุ้มกันก่อให้เกิดการแพ้ยา [12] ดังนั้นในปัจจุบันจึงเป็นที่เชื่อกันว่าการแพ้ยา กลุ่ม cephalosporins เกิดจากปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันต่อส่วนของ side chain เป็นหลัก และยาชนิดที่มีลักษณะของ side chain เหมือนกัน หรือใกล้เคียงกัน อาจก่อให้เกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาข้ามกลุ่มได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลดังกล่าวได้มาจากการศึกษาส่วนประกอบที่ทำให้เกิดการแพ้ยาชนิดเฉียบพลัน ( IgE epitope ) เป็นส่วนใหญ่

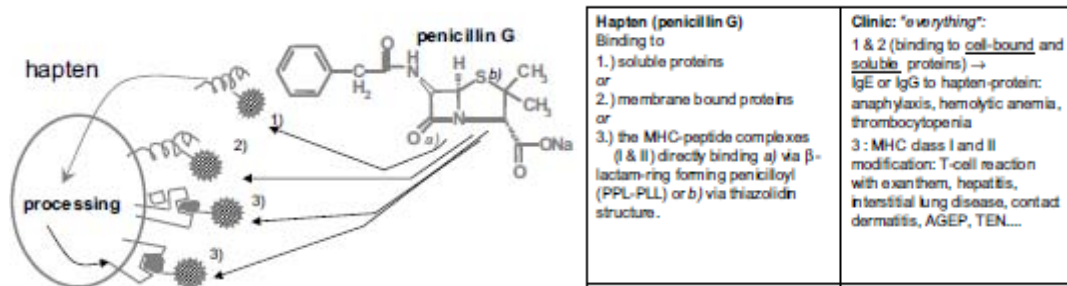
ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



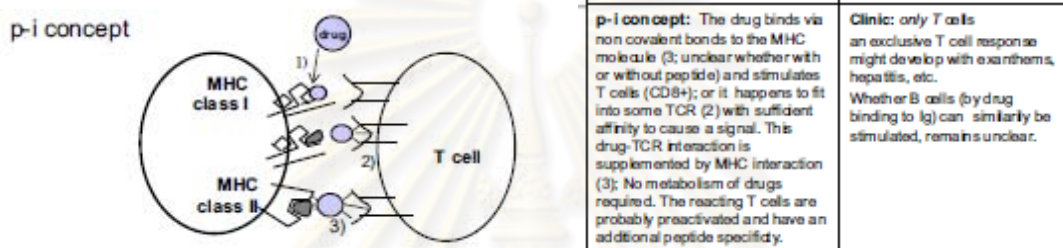
รูปที่ 2. การเกิด penicilloyl และ cephalosporoyl determinants จับกับ carrier proteins [13]

ส่วนกลไกการเกิดการแพ้ยาชนิดไม่เฉียบพลัน ยังไม่ทราบรายละเอียดชัดเจน แต่มีข้อสมมติฐานว่าอาจเกิดจากการที่ T cell สามารถรับรู้โมเลกุลของวงแหวนเบต้าแลกแตมซึ่งจับกับโปรตีนทำให้โมเลกุลใหญ่ขึ้นทำให้สามารถถูกจับและย่อยโดย antigen presenting cell จากนั้นนำเสนอให้กับ T cell และเกิดการกระตุ้นภูมิคุ้มกันชนิด cell mediated เกิด T helper cell ชนิดต่างๆ รวมถึง cytotoxic T cell นำไปสู่อาการทางคลินิกที่จะได้กล่าวในหัวข้อถัดไป ซึ่งสมมติฐานนี้เรียกว่า Hapten hypothesis (ดังรูปที่ 3) แต่ในปัจจุบันพบว่าอาการทางคลินิกบางอย่างไม่สามารถอธิบายได้ด้วย Hapten hypothesis เช่น รับประทานในครั้งแรกก็เกิดผื่นขึ้นได้ รับประทานไม่นานก็เกิดผื่นได้ หรือยานั้นเป็น inert drug ไม่น่าจะกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ จึงมีผู้เสนอสมมติฐานใหม่ คือ p-I concept หรือ pharmacological interactions of drugs with immune receptors (ดังรูปที่ 4) โดยกลุ่มของ Pichler [14] ซึ่งหลักการนี้เชื่อว่า โมเลกุลของยาสามารถจับกับ T cell receptor ได้โดยตรง โดยมีหลักฐานเช่น การที่หยุดการนำเสนอ antigen โดย antigen presenting cell ด้วย glutaraldehyde แต่ยาก็ยังสามารถกระตุ้น T cell receptor ได้ [15]

โดยสรุปการแพ้ยาในกลุ่ม cephalosporins แบบไม่เฉียบพลันที่เกิดจากรกระตุ้น T cell นั้นอาจเป็นไปได้จากทั้ง 2 สมมติฐาน ซึ่งคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคตว่า เป็นจากสมมติฐานใด รวมถึงส่วนใดของยาที่เป็นส่วนที่ไปกระตุ้น T cell



รูปที่ 3 สมมติฐาน Hapten hypothesis [16]



รูปที่ 4 สมมติฐาน pharmacological interactions of drugs with immune receptors [16]

### 2.2.1.2 ลักษณะทางคลินิกของการแพ้ยา cephalosporins

การวินิจฉัยการแพ้ยา cephalosporins ไม่แตกต่างจากการแพ้ยาโดยทั่วไป ซึ่งต้องอาศัยการซักประวัติและการตรวจร่างกายอย่างละเอียด ร่วมกับการทดสอบทางผิวหนังและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ประวัติที่ได้จากการซักประวัติได้แก่ ชนิดของยาที่ได้รับทั้งหมดในขณะที่เกิดผื่นแพ้ยา (โดยเฉพาะภายใน 2 สัปดาห์ก่อนเกิดผื่นแพ้ยา) ความสัมพันธ์ระหว่างการได้รับยาและการเกิดผื่นแพ้ยา ลักษณะของผื่นแพ้ยา ขนาดของยาที่ได้รับ วิธีบริหารยา โรคร่วมขณะเกิดผื่น เช่น การติดเชื้อไวรัสกลุ่ม herpes ร่วมกับการได้รับยาปฏิชีวนะกลุ่ม amoxicillin หรือการติดเชื้อไวรัสเอชไอวีกับการได้รับยากลุ่มซัลฟา ถ้าหยุดยาแล้วผื่นแพ้ยาหายไปหรือไม่ มีประวัติแพ้ยาชนิดดังกล่าวในครอบครัวหรือไม่ เช่น ในยากันชัก carbamazepine (สัมพันธ์กับ HLA B1502) ยา allopurinol (สัมพันธ์กับ HLA B 5801) แต่ในยากลุ่มเซฟาโลสปอรินยังไม่พบความสัมพันธ์ทาง HLA [17]

การตรวจร่างกายนั้นต้องตรวจตั้งแต่สัญญาณชีพ (โดยเฉพาะเรื่องไข้) ระบบผิวหนังและเยื่อต่างๆ ต่อม้ำเหลือง ตับและม้าม ระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบทางเดินหายใจ และระบบอื่นๆตามประวัติที่ได้

นอกจากประวัติและตรวจร่างกายแล้วยังอาศัยผลทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน เช่น การพบเม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil หรือไม่ ผลการทำงานของตับ (liver function test) ผลการทำงานของไตและผลการตรวจปัสสาวะจะช่วยในการวินิจฉัยว่าเป็นกลุ่มอาการแพ้ยาแบบใด

โดยแนวทางการวินิจฉัยนั้นอาศัยระยะเวลาที่สัมพันธ์กับการได้รับยา แบบแผนทางคลินิก กลไกการออกฤทธิ์ของยา ประวัติของผลข้างเคียงหลังได้รับยา และโรคประจำตัว

การอาศัยความสัมพันธ์ระหว่างระยะเวลาที่ได้รับยากับการเกิดปฏิกิริยาอาการแพ้ยาสามารถแบ่งการแพ้ยาเป็น 2 กลุ่มคือการแพ้ยาแบบเฉียบพลัน อาการส่วนใหญ่เกิดภายใน 1 ชั่วโมงซึ่งสาเหตุเกี่ยวข้องกับ Mast cell ทำให้เกิดอาการเช่น ลมพิษ และการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน อาการส่วนใหญ่เกิดภายหลัง 6 ชั่วโมงหลังจากได้ยา ซึ่งสาเหตุเกี่ยวข้องกับ T cell ทำให้เกิดอาการเช่น ผื่นแดงคันแบบ maculopapular rash (ตารางที่ 2)

นอกจากนั้นผื่นแพ้ยายังต้องวินิจฉัยแยกโรคกับโรคอื่นๆ ที่มีอาการทางคลินิกคล้ายกัน เช่น การติดเชื้อไวรัส โรคภูมิคุ้มกันตนเอง และมะเร็งต่อมน้ำเหลือง (ตารางที่ 3)

	<b>Immediate Reaction (Presumably Mast Cell Mediated)</b>	<b>Nonimmediate Reaction (Presumably T-cell Mediated)</b>
<b>Time Between Exposure and Onset of the Reaction</b>	≤ 1 h (in special conditions like intolerance to acetylsalicylic acid, ≤ 3 h)	≥ 6 h (in the case of strong T-cell sensitization, earlier)
<b>Time of Recovery</b>	Few hours	Several days to weeks
<b>Clinical Nature of the Reaction</b>	Urticaria, angioedema, anaphylaxis	Maculopapular exanthema and other skin manifestations including late-appearing urticarial rash and angioedema, disorders of blood cells, systemic reactions such as drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), conditions such as hepatitis, nephritis

ตารางที่ 2 การแบ่งการแพ้ยาโดยอาศัยระยะเวลาหลังการได้รับยา [17]

IgE-Mediated Urticaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudoallergy and other nonimmune-mediated mast cell degranulations (eg, Aspirin, opiates)</li> <li>• Viral infections</li> <li>• Connective tissue disease</li> </ul>
T-cell Mediated Maculopapular Exanthema	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Viral and bacterial infections (eg, syphilis)</li> <li>• Generalized eczema</li> <li>• Connective tissue disease</li> <li>• Cutaneous lymphoma</li> <li>• Graft-versus host disease</li> <li>• Skin toxicity (eg, chemotherapy)</li> <li>• Cytokine dysbalance (eg, tumor necrosis factor blockers)</li> <li>• Superantigen stimulations (Kawasaki syndrome, staphylococcal scaled skin syndrome)</li> </ul>

ตารางที่ 3 การวินิจฉัยแยกโรคของผื่นแพ้ยาที่ผิวหนัง [17]

การแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันนั้นจะเกิดภายหลังการได้รับยาครั้งสุดท้ายมากกว่า 1 ชั่วโมง ซึ่งส่วนใหญ่พยาธิกำเนิดเกิดจาก T cell ส่วนน้อยที่เกิดปฏิกิริยาจาก IgG และทำให้เกิดอาการทางคลินิกที่หลากหลาย ได้แก่ ผื่น maculopapular ผื่น fixed drug eruption กลุ่มอาการ drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) กลุ่มอาการ Stevens-Johnson syndrome (SJS) ผื่น toxic epidermal necrolysis (TEN) และผื่น acute generalized exanthema pustulosis (AGEP) เป็นต้น

โดยพบว่าอุบัติการณ์ในการแพ้ยา พบมากถึงร้อยละ 90 ที่เกิดผื่นชนิด maculopapular โดยผื่นมักเริ่มจากบริเวณลำตัวและกระจายไปยังแขนขา ดังรูปที่ 5



รูปที่ 5 ผื่นชนิด maculopapular [17]



การแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันอื่นๆ แม้จะพบน้อยแต่ก็มีอาการรุนแรง ได้แก่

- กลุ่มอาการ drug rash with eosinophilia and systemic symptoms  
เกณฑ์การวินิจฉัยโดย J-SCAR [18] มีดังต่อไปนี้

(1) ผื่น maculopapular เกิดภายหลังได้รับยามากกว่า 3 สัปดาห์

(2) ผื่นยังคงเป็นต่อแม้จะได้หยุดยาแล้วก็ตาม

(3) ไข้มากกว่า 38 องศาเซลเซียส

(4) มีความผิดปกติของตับ เช่น SGOT มากกว่า 100 U/L

(5) มีความผิดปกติของเม็ดเลือดขาว เช่น เม็ดเลือดขาว มากกว่า 11,000/mL

เม็ดเลือดขาวชนิด atypical lymphocyte มากกว่าร้อยละ 5 และ/หรือ เม็ดเลือดขาวชนิด eosinophil  
มากกว่า 1,500/mL

(6) ต่อม้ำเหลืองโต

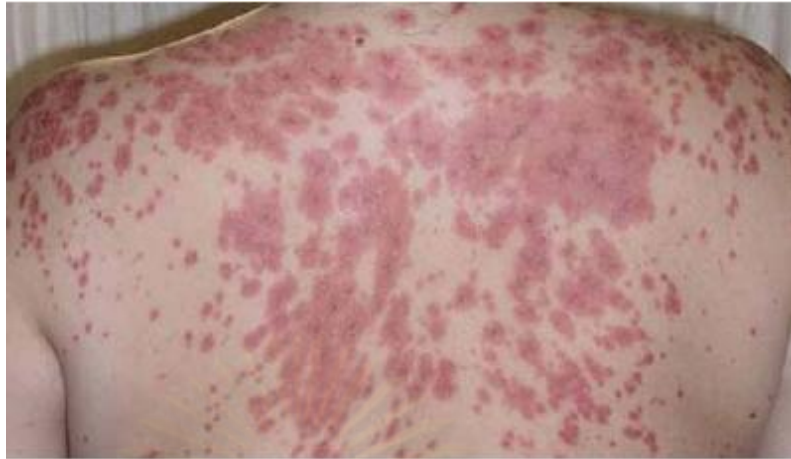
(7) พบการกลับเป็นซ้ำของการติดเชื้อไวรัส human herpes type 6



รูปที่ 6 ผื่นแพ้ยาในกลุ่มอาการ drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

- กลุ่มอาการ Stevens-Johnson syndrome และ toxic epidermal necrolysis  
ลักษณะผื่นเป็น atypical target ( วงแหวน 2 วงโดยมีขอบเขตไม่ชัดเจน ) และ

พบที่บริเวณเยื่อเมือกด้วย ร่วมกับมีการหลุดลอกของผิวหนัง โดยคำนวณจากพื้นที่ผิว ถ้าผิวหลุดลอก  
น้อยกว่าร้อยละ 10 เป็น SJS มากกว่าร้อยละ 30 เป็น TEN และระหว่างร้อยละ 10-30 เป็น  
SJS/TEN overlap



รูปที่ 7 ผื่นแพ้ยาแบบ atypical target ที่พบใน SJS



รูปที่ 8 การหลุดลอกของเยื่อเมือกบริเวณริมฝีปากใน SJS และ TEN



รูปที่ 9 ผื่นแพ้ยาชนิด toxic epidermal necrolysis (TEN)

- ผื่น acute generalized exanthema pustulosis

ผื่นจะมีลักษณะเป็นตุ่มหนองเล็กๆ (non-follicular pustules) เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว และหายภายใน 15 วันร่วมกับการเกิดผื่นหนังหลุดลอก ร่วมกับมีไข้มากกว่า 38 องศาเซลเซียส มีเม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil มากกว่า 7,000/mL

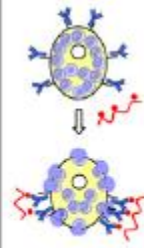
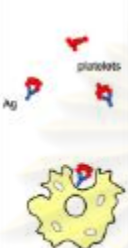
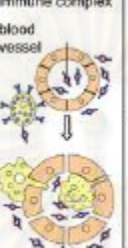
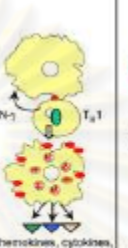

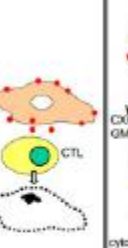
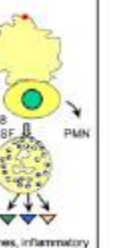


รูปที่ 10 ผื่นผื่นหนังลักษณะตุ่มหนองใน AGEP

สำหรับกลไกการแพ้ยานั้นเดิมใช้การแบ่งโดย Gell และ Coombs ซึ่งการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันส่วนใหญ่เกิดจาก T cell นั้นเป็นชนิดที่ 4 และเนื่องจากในปัจจุบันมีการพัฒนาในการทดลองในห้องปฏิบัติการ ทำให้สามารถทราบถึงกลไกการแพ้ยาที่เกิดจาก T cell ได้ดีขึ้น จึงสามารถแบ่งการแพ้ยาชนิดที่ 4 ออกเป็น IVa IVb IVc และ IVd โดยพยาธิกำเนิดนั้นเกิดจาก Th1 Th2 CTL และ Th17 ตามลำดับ (ดังตารางที่ 4 )

#### ตัวอย่างอาการทางคลินิก

- การแพ้ยาชนิด IVa ได้แก่ ผื่นแพ้สัมผัส ( contact dermatitis )
- การแพ้ยาชนิด IVb ได้แก่ กลุ่มอาการ drug rash with eosinophilia and systemic symptoms
- การแพ้ยาชนิด IVc ได้แก่ กลุ่มอาการ Stevens-Johnson syndrome ผื่น toxic epidermal necrolysis
- การแพ้ยาชนิด IVd ได้แก่ ผื่น acute generalized exanthema pustulosis

	Type I	Type II	Type III	Type IV a	Type IV b c	Type IV	Type IV d
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ (T $_H$ 1 cells)	IL-5, IL-4/IL-13 (T $_H$ 2 cells)	Perforin/ GranzymeB (CTL)	CXCL-8, IL-17 (?), GM-CSF (T-cells)
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T cell stimulation
Effector	Mast-cell activation	FcR $^+$ cells (phagocytes, NK cells)	FcR $^+$ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							
Example of hypersensitivity reaction	Allergic rhinitis, asthma, systemic anaphylaxis	Some drug allergies (e.g., penicillin)	Serum sickness, Arthus reaction	Tuberculin reaction, contact dermatitis (with IVc)	Chronic asthma, chronic allergic rhinitis, Maculopapular exanthema with eosinophilia	Contact dermatitis, Maculopapular and bullous exanthema, hepatitis	AGEP, Behçet disease

ตารางที่ 4 การแบ่งประเภทการแพ้ยาตามพยาธิกำเนิดโดย Gell และ Coombs [16]

### 2.2.1.3 ปฏิกริยาการแพ้ข้ามกลุ่ม ( cross-reactivity )

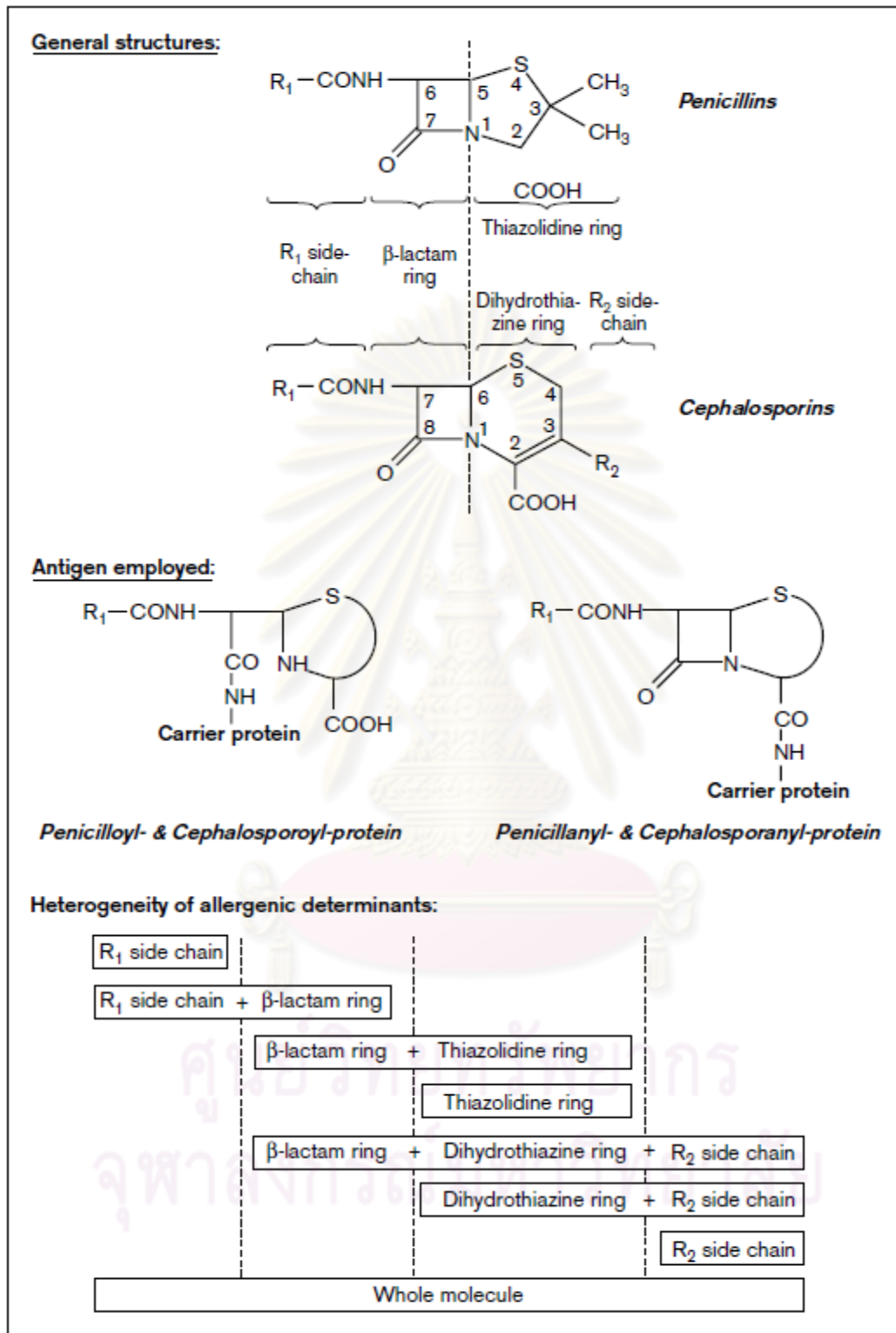
การรักษาผู้ที่มีประวัติแพ้ยาในกลุ่ม cephalosporins มักเป็นปัญหาในทางเวชปฏิบัติ เนื่องจากยา cephalosporins มีหลายชนิดและเป็นยาหลักที่ใช้ในการติดเชื้อแบคทีเรียในผู้ป่วยในโรงพยาบาล นอกจากนั้นแล้วการมีโครงสร้างคล้ายคลึงกับยาตัวอื่นในตระกูลเบต้าแลคแตม ทำให้แพทย์ผู้รักษามีความกังวลที่จะใช้ยากลุ่มดังกล่าวอีกด้วย แต่เนื่องจากข้อมูลเกี่ยวกับ ปฏิกริยาการแพ้ข้ามกลุ่มนั้นส่วนใหญ่เกิดจากการแพ้แบบเฉียบพลันเพราะข้อมูลการแพ้แบบไม่เฉียบพลันซึ่งสาเหตุเกิดจาก Tcell นั้นเกิดปฏิกริยาข้ามกลุ่มได้น้อยมาก [19, 20] ข้อมูลในปัจจุบันโดยสังเขปเกี่ยวกับปฏิกริยาแพ้ยาข้ามกลุ่มของยา cephalosporins ที่พึงระวังมีดังต่อไปนี้

#### 2.2.1.3.1 ปฏิกริยาการแพ้ข้ามกลุ่มของยา cephalosporins กับยาในกลุ่ม penicillins

การศึกษาในอดีตพบว่าผู้ที่มีประวัติแพ้ยา penicillin มาก่อน และมีผลการทดสอบผิวหนังต่อ penicillin เป็นบวกมีอัตราแพ้ยากลุ่ม cephalosporins ที่ได้รับถึงร้อยละ 10-20 แต่

รายงานในระยะเวลาหลังพบว่า มีอัตราการแพ้ลดลงเหลือเพียงประมาณร้อยละ 1-2 ของผู้ที่ได้รับยา cephalosporins ทั้งหมดที่มีประวัติแพ้ยา penicillin มาก่อนเท่านั้น สันนิษฐานว่าอัตราการแพ้ยาข้ามกลุ่มที่สูงดังกล่าวในระยะแรก เนื่องมาจากกรรมวิธีการผลิตยา cephalosporins ในสมัยนั้นที่ยังมี penicillin เจือปนอยู่มากทำให้เกิดอาการแพ้ขึ้น นอกจากนั้นแล้วยาที่ผลิตในระยะแรกๆ ก็เป็นกลุ่ม cephalosporins รุ่นที่ 1 ที่มีสูตรโครงสร้างใกล้เคียงกับ penicillin ทำให้มีปฏิกิริยาการแพ้ข้ามกลุ่มกันได้ [21] โดยสูตรโครงสร้างของยา cephalothin, cephaloridine, cefaloram, และ cefamandole มีส่วนของ side chain ที่เหมือนกับ penicillin ยา cephalexin มีส่วนของ side chain ที่เหมือนกับ ampicillin และยา cefadroxil มีส่วนของ side chain ที่เหมือนกับ amoxicillin จึงควรระมัดระวังการแพ้ยาข้ามกลุ่มกันในผู้ที่เคยมีอาการแพ้ยาประเภทดังกล่าว[22, 23]

ข้อมูลทางระบาดวิทยาในระยะแรกพบว่าผู้ที่มีประวัติแพ้ penicillin มาก่อนจะมีอัตราเสี่ยงที่จะแพ้ยาในกลุ่ม cephalosporins สูงขึ้นกว่าผู้ที่ไม่ได้ประวัติแพ้ยา penicillin แต่เมื่อวิเคราะห์ห้ลงไปแล้ว พบว่ามีอัตราเสี่ยงเพิ่มขึ้นเฉพาะ cephalosporins รุ่นที่ 1 เท่านั้น โดยที่ความเสี่ยงของการแพ้ยา cephalosporins รุ่นที่ 2 และ 3 โดยทั่วไปแล้วไม่ได้สูงขึ้นแต่อย่างใด [24] และปรากฏว่าผู้ที่มีประวัติแพ้ยา penicillin มาก่อนมีอัตราเสี่ยงต่อการแพ้ยาในกลุ่ม sulfa เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับประชากรทั่วไปเช่นเดียวกัน [25] จึงไม่สามารถสรุปได้ว่าการศึกษาที่มีอัตราการเกิดแพ้ยา cephalosporins ที่มากขึ้นในประชากรกลุ่มดังกล่าว เกิดจากปฏิกิริยาการแพ้ยาข้ามกลุ่มหรือเกิดจากปัจจัยส่วนบุคคลเช่นลักษณะทางพันธุกรรม ที่ทำให้เสี่ยงต่อการแพ้ยามากขึ้นกว่าประชากรปกติ



รูปที่ 11. สูตรโครงสร้างที่คล้ายกันระหว่างกลุ่มยา penicillins และกลุ่มยา cephalosporins [26]

### 2.2.1.3.2 ปฏิกริยาการแพ้ข้ามกลุ่มภายในกลุ่ม cephalosporins

จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า cephalosporin ที่มี side chain ต่างชนิดกัน มีปฏิกริยาแพ้ข้ามกลุ่มต่ำ ดังนั้นการเลือกใช้ยา cephalosporin ตัวใหม่ ควรเลือกยาที่มี side chain ต่างชนิดกัน และอาจพิจารณาทำ skin test ต่อยาที่จะให้ ด้วยขนาดที่ไม่ทำให้เกิดผลบวกของต่อยา ดังกล่าว (non irritating concentration) ซึ่งโดยทั่วไปแล้วมีความเข้มข้น 2-3 mg/ml[13] หรือใช้ขนาดยาที่พิสูจน์แล้วว่าไม่เกิดผลบวกในอาสาสมัครสุขภาพดีที่ไม่แพ้ยา ซึ่งถ้าผลการทดสอบได้ผลบวกน่าจะหมายถึงว่าผู้ป่วยมี specific IgE ต่อยานั้นจริง แต่ถ้าผลการทดสอบได้ผลลบ ยังไม่สามารถสรุปได้ เนื่องจากค่าพยากรณ์ลบ (negative predictive value) ยังไม่ทราบแน่นอน

### 2.2.1.3.3 ปฏิกริยาการแพ้ข้ามกลุ่มของยา cephalosporins กับยาในกลุ่ม carbapenem/monobactam

เนื่องจากยาในตระกูล carbapenems เช่น imipenem มีส่วนของ beta-lactam ring เช่นเดียวกับ cephalosporins ทำให้มีโอกาสแพ้ข้ามกลุ่มขึ้นได้ การศึกษาในปี 19 88 รายงานอัตราการแพ้ข้ามกลุ่มระหว่างยา penicillin และ carbapenems นั้น สูงถึง 47.4%[27] แต่การศึกษาในระยะหลังๆ พบว่าอัตราการแพ้ข้ามกลุ่มไม่ได้สูงอย่างที่คาดไว้ รายงานในปี 2007-2009 พบอัตราการแพ้ข้ามกลุ่มระหว่างยา imipenem หรือ meropenam กับยาในตระกูล beta-lactams เพียงไม่เกิน 1% เท่านั้นสำหรับการแพ้แบบเฉียบพลัน [28-30] และสำหรับ 5.5% สำหรับการแพ้แบบไม่เฉียบพลัน[31] การหลีกเลี่ยงการใช้ยาในกลุ่มนี้ในผู้ที่มีประวัติแพ้ยา penicillin มาก่อนจึงอาจไม่ถูกต้องนัก เพียงแต่ต้องระมัดระวังในการใช้มากขึ้น

สำหรับอุบัติการณ์แพ้ข้ามกลุ่มระหว่างยาในกลุ่ม cephalosporins และ carbapenam/monobactam นั้น ยังไม่ทราบชัดเจน อย่างไรก็ตามยา aztreonam มี side chain ที่เหมือนกันกับยา ceftazidime จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ aztreonam ในผู้ที่มีประวัติแพ้ ceftazidime มาก่อน เนื่องจากเกิดปฏิกริยาการแพ้ข้ามกลุ่มกันได้ระหว่างยา 2 ชนิดนี้แต่สามารถให้ได้ให้ผู้ที่แพ้ยาตระกูล beta-lactams ตัวอื่น [32, 33]

### 2.2.1.4 การวินิจฉัยภาวะแพ้ยาในกลุ่ม cephalosporins

#### 2.2.1.4.1 การทดสอบทางผิวหนัง(skin test ) [34, 35]

โดยทั่วไปจะทำการทดสอบหลังจากเกิดก ารแพ้ยาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ จนถึง 6 เดือน และควรหยุดยาสเตียรอยด์และยากดภูมิต้านทานอื่นอย่างน้อย 1 เดือน และไม่ควรทดสอบขณะตั้งครรภ์ นอกจากนี้ควรให้ผู้ป่วยเซ็นติไบอินยอมในการทดสอบด้วย

การทดสอบทางผิวหนังประกอบด้วย

#### I. Drug patch testing [36]

เป็นการทดสอบโดยการนำสาร (ยา) มาแปะบนผิวหนังเพื่อให้ซึมผ่านเข้าไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันทำให้เกิดตุ่มนูนแดง (induration) ขึ้นภายใน 6 ชั่วโมง และเกิดปฏิกิริยาสูงสุดภายใน 36-48 ชั่วโมง ซึ่งมีปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงในการทดสอบมีดังต่อไปนี้

- 1) หนึ่งกำพร้าซึ่งมีคุณสมบัติในการป้องกันการซึมผ่านของสารต่างๆ โดยเฉพาะสารที่ละลายน้ำ แต่ถ้าเป็นสารที่ละลายในไขมันจะซึมผ่านได้ดี ดังนั้นในกรณีที่ใช้เทปกาวเพื่อลอกผิวหนังกำพร้าชั้นบนออกทำให้สารที่ละลายน้ำและโมเลกุลใหญ่สามารถซึมผ่านได้ดีขึ้น
- 2) ขนาดโมเลกุลของยา ถ้าขนาดมากกว่า 500 ดาลตัน จะซึมผ่านชั้นผิวหนังยากมาก แต่ถ้าผิวหนังกำพร้าชั้นบนถูกลอกออก จะทำให้โมเลกุลยาสามารถซึมผ่านได้ดีขึ้น
- 3) ความเข้มข้นของยา ถ้ามีสูงจะสามารถซึมผ่านผิวหนังได้ดี
- 4) ตัวทำละลาย (vehicle) นั้นมีหลายชนิด โดยพบว่า white soft paraffin เป็นตัวทำละลายที่ดีที่สุด แต่มีสารบางประเภทที่ต้องอาศัยสเตียรอยด์หรือเอธานอลจึงจะได้ผลบวก

โดยทั่วไปจะวางสารลงบนหลุม (chamber) ทำด้วยอลูมิเนียมซึ่งอยู่บนแถบกระดาษรีจรูป (Scan pore tape) เรียกว่า Finn chamber ขนาดหลุมที่นิยม คือ เส้นผ่าศูนย์กลาง 11 มิลลิเมตร ดังรูปที่ 12



รูปที่ 12 Finn chamber



การทดสอบจะทำบริเวณแผ่นหลังด้านบน ด้วยวิธีเดียวกับการทดสอบผื่นแพ้สัมผัส (contact dermatitis) โดยอ่านผลที่ 20 นาที วันที่ 2 และวันที่ 4 ถ้าผลยังเป็นลบควรจะทำวันที่ 7 ด้วย สำหรับวิธีแปลผลจะใช้เกณฑ์ของ International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) ดังต่อไปนี้ [9]

- Negative reaction
- ?+ Faint erythema only: doubtful reaction
- 1+ Nonvascular erythema, infiltration, possibly papules: weak positive reaction
- 2+ Vesicular erythema, infiltration, papules: strong positive reaction
- 3+ Intense erythema and infiltration, coalescing vesicles, bullous reaction : extreme positive reaction
- IR irritant reaction
- NT Not tested

ในบางกรณีเช่น Fixed drug eruptions ควรทำการทดสอบบริเวณที่เคยมีผื่นขึ้นเพิ่มเติมจากปกติ และในปฏิกิริยาแพ้แสง (photosensitivity) ควรทำ photopatch test ด้วย

ความเข้มข้นของยาที่ใช้ในกรณีที่เป็นยาในท้องตลาด แนะนำให้ใช้ความเข้มข้นร้อยละ 30 ในน้ำหรือในวาสลีน ในกรณีที่เป็นสารประกอบบริสุทธิ์แนะนำให้ใช้ความเข้มข้นร้อยละ 10 อย่างไรก็ตามมีการศึกษามากมายที่ใช้ความเข้มข้นแตกต่างกันในยาแต่ละชนิด [34]

## II. Prick tests

สำหรับ Prick tests ส่วนใหญ่ใช้ในการทดสอบการแพ้ชนิดเฉียบพลัน โดยทำการทดสอบบริเวณท้องแขนโดยการหยดด้วยยาขนาดเจือจางร้อยละ 0.1, 1, 10 และไม่เจือจางตามลำดับ และสะกิดด้วยเข็ม การแปลผลคือเกิดตุ่มนูน (wheal) มากกว่า ตัวควบคุมเชิงลบ (negative control, normal saline) 3 มิลลิเมตร อ่านผลที่ 20 นาที แต่ควรจะทำวันที่ 1 วันเพื่อดูปฏิกิริยาแบบไม่เฉียบพลันด้วย

## III. Intradermal tests

วิธีนี้ทำเมื่อ Prick tests ได้ผลลบในกรณีของการแพ้แบบเฉียบพลัน และยังสามารทดสอบในการแพ้แบบไม่เฉียบพลันซึ่งให้ความไวมากกว่า แต่จำเพาะน้อยกว่า patch test

แต่มีข้อห้ามทำในโรค Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis และ leucocytoclastic vasculitis

ทำการทดสอบบริเวณท้องแขนเหมือน Prick tests ด้วยยาขนาดเจือจางร้อยละ 0.01, 0.1, 1 และ 10 ตามลำดับ ด้วย normal saline โดยฉีดยาปริมาณ 0.04 มิลลิลิตรบนท้องแขน ทำให้เกิดตุ่มนูนขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 4-6 มิลลิเมตร โดยอ่านผลที่ 30 นาที, 6 ชั่วโมง และ 1 วัน ถ้าผลเป็นลบควรอ่านผลที่ 1 สัปดาห์ด้วย

ผลบวกลวงจากการทดสอบทางผิวหนัง [37]

1. ใช้ความเข้มข้นของยาในการทดสอบสูงเกินไป
  2. สารที่ใช้ทดสอบมีสิ่งเจือปน
  3. ใช้ตัวทำลายที่ระคายเคือง
  4. ใช้ปริมาณของยาในขนาดที่สูงเกินไป
  5. ทำการทดสอบบริเวณผิวหนังที่อักเสบหรือมีการอักเสบของผิวหนังบริเวณอื่นอยู่ขณะทดสอบ (angry back syndrome)
  6. ระคายเคืองจากเทปกาวหรือวัสดุที่อยู่บนแผ่นกาว
- ผลบวกลวงจากการทดสอบทางผิวหนัง
1. ใช้ความเข้มข้นของยาในการทดสอบต่ำเกินไป
  2. ยาไม่ได้ถูกปลดปล่อยจากตัวทำลายหรือติดบนแถบกาว
  3. ใช้ปริมาณของยาในขนาดที่น้อยเกินไป
  4. ระยะเวลาที่แปะแผ่นทดสอบน้อยเกินไปหรือมีการเลื่อนหลุด
  5. ไม่ได้ทำการทดสอบในตำแหน่งที่แนะนำ
  6. อ่านผลเร็วเกินไป สำหรับยาบางชนิดเช่น สเตียรอยด์ควรอ่านผลที่ 7 วันด้วย
  7. ตำแหน่งที่ทดสอบการแพ้ยาถูกทาด้วยสเตียรอยด์หรือถูกฉายด้วยรังสีอัลตราไวโอเล็ต
  8. ผู้ป่วยได้รับยาสเตียรอยด์หรือยากดภูมิคุ้มกัน
  9. ยาที่ทำการทดสอบไม่ได้ถูกเปลี่ยนแปลงหรือย่อยสลายให้เล็กลงจึงไม่ทำให้เกิดปฏิกิริยา

### ประโยชน์ของการทดสอบทางผิวหนัง

ในการศึกษาการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันส่วนใหญ่จะใช้ patch test ซึ่งข้อมูลพบว่าได้ประโยชน์ในการวินิจฉัยใน generalized eczema, systemic contact dermatitis, baboon syndrome, ผื่น maculopapular, AGEP, lichenoid rash และ fixed drug eruption และได้ประโยชน์น้อยใน Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis และ vasculitis

นอกจากนี้ประโยชน์ในการวินิจฉัยยังขึ้นกับชนิดของยาที่นำมาทดสอบ ซึ่งยาที่มีรายงานว่าให้ผลบวกสูงได้แก่ ยาปฏิชีวนะกลุ่มเบต้าแลคแตม โดยเฉพาะ amoxicillin, cotrimoxazole, corticosteroids, heparin derivatives, pristinamycin, carbamazepine, diltiazem, hydroxyzine, pseudoephedrine และ tetrazepam

สำหรับประโยชน์ของ intradermal test ซึ่งมีการศึกษาน้อยกว่า patch test พบว่าได้ประโยชน์ใน maculopapular rash, eczema, erythroderma หรือ fixed drug eruption และได้ประโยชน์ในกลุ่มยา diltiazem, heparin derivatives, insulin, estradiol และ corticosteroids

### คุณค่า (value) ในการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนัง

คุณค่าการทำนายผลลบของ patch test ยังไม่ทราบชัดเจนเนื่องจากข้อมูลแตกต่างกันในแต่ละการศึกษา ดังนั้นแม้ผลการทดสอบ patch test เป็นลบก็ยังไม่สามารถตัดขานั่นออกไม่ได้ อย่างไรก็ตามเนื่องจากการทดสอบทางผิวหนังโดยทั่วไปมีความจำเพาะสูง สามารถลดการทดสอบโดยวิธี provocation ได้ ซึ่งเป็นสิ่งสำคัญเนื่องจากการทดสอบโดยวิธี provocation นั้นในปัจจุบันยังไม่มีมาตรฐานว่าต้องใช้ขนาดยาและจำนวนวันเท่าใดในการทดสอบ

ในกรณีที่มีผื่นไม่รุนแรงถ้าผลการทดสอบทางผิวหนังเป็นลบก็ควรทดสอบโดยวิธี provocation ด้วยขนาดยาอย่างน้อยที่จะใช้ในแต่ละวัน

ผลบวกหลงจากการทำ patch test พบได้น้อยมาก จะพบได้สูงกว่าในกรณีของการทำ intradermal test แต่อาจพบได้ในกรณีเกิดการแพ้ส่วนผสมในยาที่นำมาทดสอบเช่น แอลกอฮอล์ วาสลีน หรือ sodium laurylsulfate ดังนั้นจึงควรนำส่วนผสมในยามาทดสอบร่วมด้วยเพื่อใช้เป็นตัวควบคุมเชิงลบ (negative control) นอกจากนี้ยังต้องทำการทดสอบในคนทั่วไปอย่างน้อย 20 คน เพื่อพิสูจน์ว่าปฏิกิริยาไม่ได้เกิดจากการระคายเคือง

นอกจากนี้ผลบวกอาจเกิดขึ้นได้จากผื่นแพ้สัมผัส (contact dermatitis) โดยไม่ได้สัมพันธ์กับปฏิกิริยาการแพ้ยาก็ได้

### ความปลอดภัยในการทดสอบทางผิวหนัง

การทำ patch test สามารถกระตุ้นให้เกิดอาการแพ้ยาซ้ำได้ แต่พบได้น้อยกว่าการทำ intradermal test ซึ่งพบได้เกือบร้อยละ 10 [35] ดังนั้นในยาบางชนิด ได้แก่ acyclovir carbamazepine และ pseudoephedrine แนะนำให้ใช้ความเข้มข้นที่เจือจางร้อยละ 0.1, 1 และ 10 ตามลำดับ เพื่อลดผลข้างเคียง นอกจากนี้แม้ผลการทดสอบทางผิวหนังจะเป็นลบก็สามารถจะเกิดปฏิกิริยาการแพ้ยาทางระบบ (systemic reaction) ได้ [38, 39]

#### 2.2.1.4.2 การตรวจทางห้องปฏิบัติการ (in vitro tests) [40]

การตรวจทางห้องปฏิบัติการนั้นมีข้อดี คือความปลอดภัย และสามารถทราบถึงกลไกการแพ้ยาได้ด้วย แต่มีข้อเสียคือ พยาธิสรีรวิทยาอาจไม่เหมือนอยู่ในร่างกายจริงๆ เช่น ขาดเอนไซม์ตับในการย่อยสลายยา ทำให้ได้ผลไม่ถูกต้อง และในปัจจุบันยังเป็นงานวิจัย โดยที่ยังไม่มีมาตรฐานที่ชัดเจน

เนื่องจากกลไกการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันเชื่อว่าเกิดจากการกระตุ้น T cell การตรวจทางห้องปฏิบัติการจึงเน้นในการพิสูจน์บทบาทของ T cell เป็นหลัก ได้แก่

##### 1) Lymphocyte transformation test

เป็นการตรวจที่ใช้กันมากที่สุด โดยหลักการคือการวัดการแบ่งตัวของ T cell เมื่อกระตุ้นด้วยโปรตีนแอนติเจน ซึ่งพบว่า T cell เฉพาะในผู้ป่วยที่แพ้ยาเท่านั้นที่แบ่งตัวเมื่อกระตุ้นด้วยยาที่แพ้ พบว่าการตรวจนี้มีประโยชน์ใน maculopapular exanthema, pustular exanthema, bullous exanthema และกลุ่มอาการ DRESS นอกจากนี้ยังใช้ตรวจปฏิกิริยาข้ามกลุ่ม (cross-reactivity) ระหว่างยาได้ด้วย

วิธีทำโดยการนำ mononuclear cell จากเลือดผู้ป่วยที่สงสัยแพ้ยาด้วยการปั่นแยกและเพาะเลี้ยง (culture) กับยาที่สงสัยเป็นเวลา 6 วัน จากนั้น memory T cell ที่อยู่ในเลือดจะแบ่งตัวและผลิตไซโตไคน์ IL-2 ซึ่งสามารถวัดการแบ่งตัวด้วย <sup>3</sup>H-thymidine ที่ถูกใช้ในการสร้าง DNA วัดผลเป็น count per minute และนำมาคำนวณเป็น stimulation index (SI) ซึ่งคำนวณจากสัดส่วนระหว่างการแบ่งตัวของ cell เมื่อสัมผัสยาหรือเมื่อไม่สัมผัสยา ถ้า SI มากกว่า 2 ในยาทั่วไป และมากกว่า 3 ในยากลุ่มเบต้าแลคแตมถือว่าให้ผลบวก แต่ค่า SI ที่สูงไม่สัมพันธ์กับความรุนแรงของการแพ้

โดยทั่วไปพบว่าความไวประมาณร้อยละ 60-70 ซึ่งสูงกว่าการทดสอบทางผิวหนัง และความจำเพาะประมาณร้อยละ 85 แต่ถ้าได้ผลลบก็ยังไม่สามารถตัดเรื่องแพ้ยาออกได้

ข้อเสียคือ ค่อนข้างยุ่งยาก ใช้เวลานาน ต้องอาศัยการเลี้ยง cell ที่ต้องปราศจากเชื้อ ราคาแพง และยังต้องสัมผัสกับสารกัมมันตรังสี จึงเป็นข้อถกเถียงในการนำมาใช้

## 2) CD69 up-regulation

CD69 เป็น membrane type II C-type lectin อยู่ใน family ของ NK receptors พบบน activated lymphocytes ซึ่งขณะ สามารถวัดโดยวิธี flow cytometry และอาศัย fluorescence conjugated antibodies จับกับ T cell ชนิดต่างๆ จึงสามารถนำมาใช้วินิจฉัยการแพ้ยาแบบ maculopapular exanthema, Stevens-Johnson syndrome และ กลุ่มอาการ DRESS

CD69 จะแสดงบน cell ได้เร็วและแรงกว่า marker อื่นเช่น CD71 หรือ CD25 จึงเหมาะที่สุดที่จะนำมาใช้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่ามีความสัมพันธ์ไปในทางเดียวกับ Lymphocyte transformation test ข้อดีของการตรวจคือ ใช้เวลาน้อยและไม่ต้องใช้สารกัมมันตรังสี แต่มีข้อเสียคือการใช้ flow cytometry นั้นยังไม่มีมาตรฐานที่ชัดเจน ยังต้องอาศัยการศึกษาเพิ่มเติม

## 3) การวัดระดับ cytokines ที่ผลิตมาจาก mononuclear cell ในเลือด

มีการศึกษาพบว่า interferon gamma ถูกหลั่งออกจาก T cell ในผู้ป่วยที่แพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน โดยมีความไวประมาณร้อยละ 70-80 และความจำเพาะสูงถึงร้อยละ 100 ดังนั้นจึงเหมาะที่จะนำมาใช้ในการวินิจฉัย นอกจากนี้ก็ยังมีการศึกษาโดยใช้ IL-2, IL-5 และ IL-13 ก็พบว่าใช้ได้โดยมีความไวประมาณร้อยละ 60-80 โดยการวัด cytokine นั้นต้องอาศัยเทคนิคทาง molecular เช่นการวัด mRNA ด้วยวิธี RT-PCR หรือการวัดที่ระดับโปรตีนด้วยวิธี flow cytometry โดยอาศัย fluorescence conjugated antibodies (ความไวต่ำ) ส่วนวิธีที่ความไวสูงเช่นการวัด cytokine ที่หลังจาก cell ด้วยวิธี ELISA หรือ ELISPOT หรือในกรณีที่ต้องการวัด cytokines พร้อมกันหลายชนิดสามารถใช้วิธี multiplex bead-based flow cytometric assay

การตรวจวิธีนี้น่าจะดีในอนาคตแต่ยังต้องมีการศึกษาเกี่ยวเรื่องความไวและความจำเพาะ รวมถึง cut-off ในการวินิจฉัย

## 4) Cytotoxicity (Granzyme B enzyme immunospot assay)

มีการศึกษาพบว่าใน maculopapular exanthema ในผิวหนังมี T cell ที่ผลิต perforin และ granzyme B ทำให้ keratinocyte ถูกทำลาย จึงนำหลักการนี้มาใช้โดยการวัด granzyme B ด้วยวิธี ELISPOT ซึ่งมีความไวในการวัด cytotoxic cell ซึ่งนำมาใช้เสริมในการทำ

lymphocyte transformation test เนื่องจากหลักการต่างกันและทำได้รวดเร็วภายใน 48-72 ชั่วโมง และไม่ต้องใช้สารกัมมันตรังสี

ในการตรวจทางห้องปฏิบัติการเวลาที่เหมาะสมในการตรวจนั้น จะแตกต่างกัน ขึ้นกับอาการทางคลินิก เช่น maculopapular exanthema, SJS และ TEN นั้นแนะนำให้ตรวจในช่วงภายใน 1 สัปดาห์หลังเกิดผื่น ต่างจากกลุ่มอาการ DRESS แนะนำให้ตรวจในช่วงหลังจากเกิดผื่นนานกว่า 5-8 สัปดาห์ แต่ไม่ควรเกิน 3-6 เดือน เพราะอาจจะวัดปฏิกิริยาไม่ได้จาก memory T cell ที่ลดลง

โดยสรุปการตรวจทางห้องปฏิบัติการ มีข้อดีคือ ความปลอดภัย สามารถตรวจยาได้หลายชนิดพร้อมกัน สามารถทราบถึงกลไกการแพ้ยา และไม่เสี่ยงต่อการแพ้ยาซ้ำ

#### 2.2.1.4.3 Drug provocation test [41]

เป็นการให้ยาแก่ผู้ป่วยในการควบคุมของแพทย์เพื่อวินิจฉัยการแพ้ยาที่เกิดจากภูมิคุ้มกันและไม่ได้เกิดจากภูมิคุ้มกัน โดยในปัจจุบันยังเป็นการวินิจฉัยมาตรฐาน (gold standard) แต่ถูกจำกัดด้วยอันตรายจากปฏิกิริยาการแพ้ยา จึงสงวนไว้ใช้ในกรณีที่จำเป็นเช่น ยาที่สงสัยว่าแพ้มีความจำเป็นต้องใช้อย่างยิ่ง แต่ไม่มีวิธีทดสอบที่ดีพอที่จะสรุปผลได้

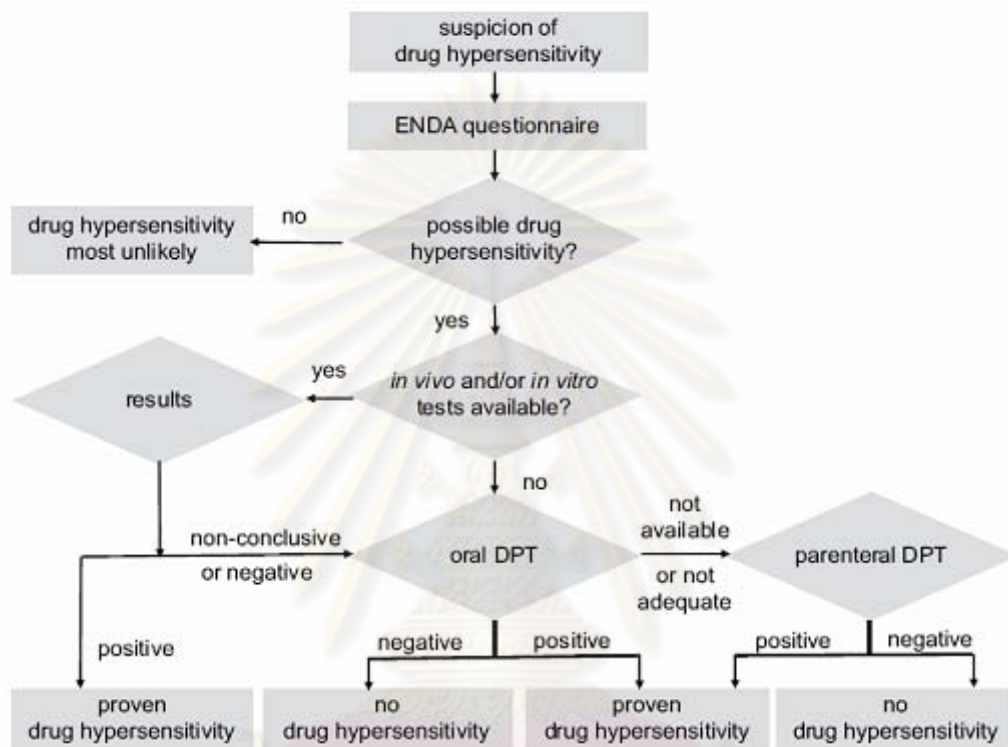
การทดสอบนั้นผู้ป่วยต้องอยู่ในสภาพที่พร้อม (ไม่น้อยกว่า 4 สัปดาห์หลังเกิดการแพ้ยา) และดูแลด้วยแพทย์ที่มีความเชี่ยวชาญเรื่องการแพ้ยาพร้อมด้วยอุปกรณ์ช่วยชีวิต ข้อบ่งชี้ที่สำคัญ 2 ข้อคือ ต้องการพิสูจน์ว่าผู้ป่วยแพ้ยาจริงหรือไม่เมื่อประวัติการแพ้ไม่ชัดเจนหรืออาการไม่เฉพาะเจาะจง เช่น มีอาการผื่นปกติเมื่อได้รับยาเฉพาะที่ และในกรณีที่ประวัติเชื่อถือได้แต่การทดสอบทางภูมิแพ้สรุปไม่ได้ ได้ผลลบ หรือไม่สามารถทำได้ ถ้าได้ผลบวกจะช่วยให้แพทย์หลีกเลี่ยงยาอย่างถูกต้อง และถ้าได้ผลลบทำให้แพทย์สรุปได้ว่าไม่แพ้ยา

แต่มีข้อห้ามในการทำ drug provocation test คือ generalized bullous disease DRESS AGEP severe vasculitis syndrome และอาการที่เกี่ยวข้องกับอวัยวะภายในเช่น ตับอักเสบ

#### 2.2.1.5 แนวทางและขั้นตอนในการวินิจฉัย

ขั้นตอนการวินิจฉัยการแพ้ยาในกลุ่ม cephalosporins ชนิดไม่เฉียบพลันนั้นเริ่มจากการซักประวัติการแพ้ยาอย่างละเอียดร่วมกับการตรวจร่างกาย ถ้าเข้าได้กับการแพ้ยา ให้เริ่มทำการทดสอบทางผิวหนังและ/หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการถ้าสามารถทำได้ ถ้าให้ผลบวก แสดงว่าผู้ป่วยแพ้ยาในกลุ่ม cephalosporins ชนิดไม่เฉียบพลันจริงๆ ถ้าให้ผลลบหรือไม่สามารถสรุปผลได้ จึง

ทำ drug provocation test เพื่อพิสูจน์ให้แน่ชัด ถ้าให้ผลบวกแสดงว่าผู้ป่วยแพ้ยาจริง แต่ถ้าให้ผลลบแสดงว่าผู้ป่วยไม่ได้แพ้ยา ทั้งนี้ต้องขึ้นอยู่กับความยินยอมของผู้ป่วยเนื่องจากอาจได้รับผลแทรกซ้อนขณะทำ drug provocation test แนวทางการวินิจฉัยได้แสดงดังรูปที่ 13



รูปที่13. แนวทางและขั้นตอนในการวินิจฉัยการแพ้ยาในกลุ่ม cephalosporin [41]

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## 2.3 ไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้อง[42]

### 2.3.1 อินเตอร์เฟอรอนแกมมา

เป็นไซโตไคน์ในกลุ่มอินเตอร์เฟอรอนกลุ่มที่ 2 (type II Interferon family) ถูกค้นพบในทศวรรษที่ 1960 ซึ่งมีฤทธิ์ในการทำลายไวรัส Sindbis ยีนที่ใช้ในการสร้างอินเตอร์เฟอรอนแกมมาอยู่บนโครโมโซมที่ 12 มีขนาด 34 กิโลดาลตัน มีตัวรับคือ interferon gamma receptor 1 และ 2 เซลล์ที่สามารถหลั่งอินเตอร์เฟอรอนแกมมาคือเซลล์ในระบบ innate immunity ได้แก่ NK cell NKT cell macrophages และเซลล์ในระบบ adaptive immunity ได้แก่ T lymphocyte (T helper1, cytotoxic T lymphocyte) B lymphocyte ซึ่งจะควบคุมการสร้างโดย อินเตอร์ลิวคิน 12 และ 18

บทบาทของอินเตอร์เฟอรอนแกมมาที่สำคัญคือการทำลายเชื้อจุลินทรีย์โดยเฉพาะชนิดที่อาศัยอยู่ในเซลล์โดยทำหน้าที่ร่วมกับอินเตอร์ลิวคิน 12 ถ้าขาดอินเตอร์เฟอรอนแกมมาจะทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่ายโดยเฉพาะเชื้อ mycobacteria และ salmonella นอกจากนี้อินเตอร์เฟอรอนแกมมายังมีบทบาทในการส่งเสริมให้ T helper cell กลายเป็น T helper1 ซึ่งนอกจากมีบทบาทในการทำลายจุลินทรีย์แล้วยังมีบทบาทที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยาในกลุ่มการแพ้ชนิดไม่เฉียบพลัน (type IVa hypersensitivity) ที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น ตัวอย่างโรคได้แก่ ผื่นแพ้สัมผัส (contact dermatitis)

### 2.3.2 อินเตอร์ลิวคิน-5

เป็นไซโตไคน์ที่ถูกค้นพบครั้งแรกในปี 1987 ถูกตั้งชื่อให้เป็น growth factor ของ B cell และ eosinophil โครงสร้างคล้ายคลึงกับอินเตอร์ลิวคิน -3 มีตัวรับคือ interleukin-5  $\alpha$  และ  $\beta$  อินเตอร์ลิวคิน -5 ส่วนใหญ่สร้างมาจากเซลล์ T helper 2 activated eosinophil และ mast cell ซึ่งมีเซลล์เป้าหมายหลักคือ eosinophil

บทบาทของอินเตอร์ลิวคิน -5 ที่สำคัญ คือ การพัฒนา การเจริญเติบโต การเคลื่อนย้าย และการอยู่รอดของ eosinophil นอกจากนี้ยังทำงานร่วมกับไซโตไคน์ T helper 2 อื่นได้แก่ อินเตอร์ลิวคิน -4 และ -13 ในการฆ่าเชื้อปรสิต และการเกิดโรคหืดที่เกิดจากภูมิแพ้ สำหรับบทบาทที่เกี่ยวข้องกับการแพ้ยาคือการแพ้ชนิดไม่เฉียบพลัน (type IVb hypersensitivity) ที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น ตัวอย่างโรคได้แก่ DRESS syndrome



### 2.3.3 อินเตอร์ลิวคิน-10

เป็นไซโตไคน์ที่ถูกค้นพบครั้งแรกในปี 1989 ถูกตั้งชื่อให้เป็น inhibitory factor ซึ่งมีผลในการยับยั้งการสร้างอินเตอร์เฟอรอนแกมมา ยีนที่ใช้ในการสร้างอินเตอร์ลิวคิน -10 อยู่บนโครโมโซมที่ 1 มีตัวรับคือ interleukin-10 R1 และ 2 เซลล์ที่สร้างอินเตอร์ลิวคิน -10 ได้แก่ monocyte T cell (โดยเฉพาะ regulatory T cell) B cell macrophage และ dendritic cell บทบาทที่สำคัญคือการควบคุมการอักเสบ เพื่อป้องกันอันตรายจากการอักเสบที่มากเกินไปจากการติดเชื้อหรือโรค autoimmune นอกจากนี้ยังมีผลทำให้เกิด tolerance ต่อการแพ้สิ่งแปลกปลอมต่างๆ

### การตรวจระดับไซโตไคน์ [43]

การตรวจไซโตไคน์ในระดับโปรตีนมี 2 วิธีที่นิยมใช้ คือ

#### 1. การตรวจด้วยวิธี ELISA

หลักการ คือนำแอนติบอดีมาติดฉลากด้วยเอ็นไซม์ และตรวจสอบปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น โดยดูผลจากการย่อย substrate ของเอ็นไซม์ โดยที่ใช้แอนติบอดีต่อไซโตไคน์ที่จะวัดเกาะบน solid phase ถ้ามีไซโตไคน์ในสิ่งส่งตรวจก็จะจับกับแอนติบอดีที่ติดฉลากด้วยเอ็นไซม์ จากนั้นก็ใส่ substrate ซึ่งมี 3 กลุ่ม คือ chromogenic substrate fluorescent substrate chemiluminescent substrate เมื่อเกิดปฏิกิริยาเคมีจะเกิดสีหรือแสงขึ้น ทำให้สามารถวัดปริมาณได้ด้วยเครื่องตรวจวัด หน่วยเป็น ng หรือ pg/mL

#### 2. การตรวจด้วยวิธี ELISPOT

หลักการคล้ายกับ ELISA คือใช้แอนติบอดีในการจับไซโตไคน์ แต่สามารถวัดได้จากเซลล์เม็ดเลือดขาว ไม่ใช่จากซีรัมเหมือนใน ELISA ทำให้สามารถวัดปริมาณไซโตไคน์ได้ไวกว่า ELISA ถึง 400 เท่า [44] เนื่องจากไม่ถูกเจือจางในซีรัม นอกจากนี้ยังตรวจได้จากเซลล์เม็ดเลือดขาวที่แช่แข็งไว้ได้ สามารถวัดได้ด้วยเครื่อง ELISPOT reader หน่วยเป็น spot forming cell/เม็ดเลือดขาว 1 ล้านเซลล์

## 2.4 Naranjo's scale

Naranjo's scale ประกอบด้วย คำถาม 10 ข้อ โดยมีคะแนนกำกับในกรณีที่ตอบ "ใช่" "ไม่ใช่" หรือ "ไม่ทราบ" นำคะแนนที่ตอบได้มารวมกันแล้วจัดลำดับคะแนน (ภาคผนวก ค) คะแนนน้อยกว่า 1 เป็นระดับ "Doubtful" (น่าสงสัย) คะแนนเท่ากับ 1-4 เป็นระดับ "Possible" (อาจจะใช่)

คะแนนเท่ากับ 5-8 เป็นระดับ "Probable" (น่าจะใช่)

คะแนนมากกว่า 8 ขึ้นไป ระดับ "Definite" (ใช่แน่)

ข้อที่ 1 Are there previous conclusive reports on this reaction?

หมายถึง : อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น เคยมีการสรุปหรือรายงานมาก่อนว่า มีความสัมพันธ์กับยาที่สงสัยใช่หรือไม่

ข้อที่ 2 Did the adverse event appear after the suspected drug was administered?

หมายถึง : อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น พบว่าเกิดขึ้นในช่วงเวลาภายหลังจากที่ได้รับยาที่สงสัยใช่หรือไม่

ข้อที่ 3 Did the adverse reaction improve when the drug was discontinued or a specific antagonist was administered?

หมายถึง : อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น มีอาการดีขึ้นเมื่อหยุดยาที่สงสัย หรือเมื่อได้รับยาคำนำชดเชยอาการที่จำเพาะเจาะจงใช่หรือไม่

ข้อที่ 4 Did the adverse reaction reappear when the drug was readministered?

หมายถึง : อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว เกิดขึ้นซ้ำอีกหรือไม่เมื่อมีการให้ยาที่สงสัยซ้ำอีกครั้ง

ข้อที่ 5 Are there alternative causes (other than the drug) that could on their own have caused the reaction?

หมายถึง : อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น สามารถเกิดขึ้นจากสาเหตุอื่น (เช่นโรคประจำตัว เป็นต้น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่

ข้อที่ 6 Did the reaction reappear when a placebo was given?

หมายถึง : เมื่อมีการให้ยาหลอก ภายหลังจากอาการไม่พึงประสงค์ได้หายแล้ว อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกใช่หรือไม่

ข้อที่ 7 Was the drug detected in the blood (or other fluids) in concentrations known to be toxic?

หมายถึง : เมื่อตรวจวัดปริมาณยาในเลือด (หรือของเหลวอื่น) ภายหลังจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์แล้ว พบปริมาณความเข้มข้นของยาในเลือดที่บ่งบอกว่าเป็นพิษหรือไม่

ข้อที่ 8 Was the reaction more severe when the dose was increased, or less severe when the dose was decreased?

หมายถึง : ความรุนแรงของอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้นหรือลดลงตามขนาดยาที่ได้รับใช่หรือไม่

ข้อที่ 9 Did the patient have a similar reaction to the same or similar drugs in any previous exposure?

หมายถึง : ผู้ป่วยเคยมีประวัติเกิดอาการไม่พึงประสงค์ลักษณะที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกับอาการในครั้งนี้อย่างไรจากการได้รับยาที่สงสัยนี้มาก่อนหรือไม่

ข้อที่ 10 Was the adverse event confirmed by any objective evidence?

หมายถึง : อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในครั้งนี้อยู่มีหลักฐานที่เป็นรูปธรรม เช่น ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผลตรวจ EKG ผลการวัดความดัน เป็นต้น ที่ยืนยันว่าเกิดอาการไม่พึงประสงค์นั้นหรือไม่

Naranjo's scale เป็นแบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยา รวมถึงการแพ้ยาแบบหนึ่งซึ่งมีการจัดทำขึ้นมา เนื่องจากการประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยาแบบเดิมโดย Seidl และคณะซึ่งแบ่งอาการไม่พึงประสงค์จากยาเป็น definite probable possible และ doubtful ที่มีความยุ่งยากและมีความแตกต่างกันมากในการประเมินจากและบุคคล จึงมีความพยายามในการพัฒนาแบบประเมินอาการไม่พึงประสงค์จากยาโดย Karch และ Lasagna รวมถึงกลุ่มของ Kramer และคณะแต่การนำไปใช้ทางคลินิกค่อนข้างจำกัด อาจเป็นจากการที่แบบประเมินมีรายละเอียดค่อนข้างมากและเสียเวลามาก ทางกลุ่มของ Naranjo และคณะจึงได้คิดค้นแบบประเมินผลข้างเคียงจากยาขึ้นด้วยคำถาม 10 ข้อ โดยมีการให้คะแนนในแต่ละข้อตามที่ได้กล่าวข้างต้นและรวบรวมคะแนนและจัดกลุ่มออกเป็น definite probable possible และ doubtful ซึ่งทาง Naranjo และคณะได้นำแบบประเมินนี้ไปทำการศึกษา[45] โดยให้เภสัชกร 4 คนและแพทย์ 2 คนใช้แบบประเมินนี้ร่วมกันในการประเมินผู้ป่วยทั้งหมด 63 ราย พบว่าสามารถเพิ่ม between-raters และ within-raters agreement สามารถทำซ้ำได้ (reproducibility) และมีความสอดคล้องกับแบบประเมินของกลุ่มของ Kramer และคณะ นอกจากนี้ยังเป็นคำถามที่ง่ายตอบได้อย่างรวดเร็ว ในปัจจุบันแบบประเมินของ Naranjo (Naranjo's scale) จึงเป็นที่นิยมใช้กันอย่างแพร่หลาย

## 2.5 ปรีทอร์ศน์วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

จากการทบทวนวรรณกรรมอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง ได้เคยมีการศึกษาเกี่ยวกับการทดสอบทางผิวหนังกับยากกลุ่มเซฟาโลสปอรินซึ่งใช้ในปัจจุบัน พบว่ามีความไวต่ำประมาณ ร้อยละ 10-40 [46] จึงได้มีความพยายามในการหาวิธีวินิจฉัยการแพ้ยาที่ดีขึ้น โดยการตรวจเลือดด้วยวิธีตรวจการเพิ่มจำนวนของทีเซลล์ (Lymphocyte transformation test) แต่พบว่ายังมีข้อเสียคือต้องใช้เวลาการกัมมันตภาพรังสี และยังมีค่าไวเพียงร้อยละ 60-70 [47, 48]

จึงได้มีการศึกษาความสัมพันธ์ของระดับไซโตไคน์กับการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันเพื่อใช้ในการวินิจฉัยการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน โดยพบว่าอินเตอร์เฟอรอนแกมมาซึ่งเป็นเครื่องบ่งชี้ของไซโตไคน์ชนิด Th1 ( ตัวอย่างการแพ้ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ ผื่นแพ้สัมผัสหรือ contact dermatitis รวมถึง

ผื่น maculopapular rash ) และอินเตอร์ลิวคิน 5 ซึ่งเป็นเครื่องหมายของไซโตไคน์ชนิด Th2 ( ตัวอย่างการแพ้ยาในกลุ่มนี้ได้แก่ DRESS syndrome ) สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลัน โดยใช้การตรวจด้วยวิธี Flow cytometry ELISA และ ELISPOT

จากการศึกษาของ P.Lochmatter [49] ได้ทำการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 10 รายโดย 5 รายมีประวัติแพ้ยาในกลุ่มเบต้าแลคแตมและอีก 5 คนมีประวัติแพ้ยาในกลุ่มซัลฟา โดยมีการนำเม็ดเลือดขาวจากผู้ป่วยทั้งหมด 10 รายมาตรวจด้วยวิธี lymphocyte transformation test รั้งให้ผลบวกทั้ง 10 รายเป็นการสนับสนุนว่าผู้ป่วยที่นำมาศึกษาแพ้ยาในกลุ่มดังกล่าวจริง จากนั้นได้นำเม็ดเลือดขาวของผู้ป่วยทั้ง 10 รายมา incubate กับยาที่สงสัยว่าแพ้เป็นเวลา 3 วัน และวัดปริมาณไซโตไคน์ที่หลั่งออกมาด้วยชุดทดสอบ 17-plex bead-based immunoassay ซึ่งใช้หลักการ ELISA พบว่าอินเตอร์ลิวคิน-2 อินเตอร์ลิวคิน-5 อินเตอร์ลิวคิน-13 และอินเตอร์เฟอรอนแกมมาสูงกว่าในคนปกติ (healthy control) โดยพบว่าอินเตอร์เฟอรอนแกมมาให้ความไวในการวินิจฉัยร้อยละ 80 เมื่อเทียบกับอินเตอร์ลิวคิน-5 ให้ความไวในการวินิจฉัยเพียงร้อยละ 60

จากนั้นมีการใช้การตรวจอีไลสโปตมาใช้ในการวินิจฉัยการแพ้ยา (ได้กล่าวไว้ในบทไซโตไคน์) เนื่องจากเป็นวิธีที่มีความไวสูงและสามารถตรวจการแพ้ที่มีพยาธิกำเนิดที่เป็นจาก T cell ซึ่งมีตัวอย่างการศึกษาในการวินิจฉัยการแพ้ nickel แบบผื่นแพ้สัมผัสโดย M.Lindemann[50] ซึ่งได้ผลดีซึ่งมีความไวและความจำเพาะร้อยละประมาณ 90และมีความสอดคล้องกับ lymphocyte transformation test และต่อมาได้มีการตรวจ ด้วยวิธีอีไลสโปตซึ่งทำในยาอ ะม็อกซิซิลลินโดย A.Rozieres [51] ศึกษาในผู้ป่วย 22 รายที่มีผื่นแพ้ยาชนิด maculopapular โดยตรวจไซโตไคน์เพียงชนิดเดียวคืออินเตอร์เฟอรอนแกมมา ผลการศึกษามีความไวร้อยละ 91(20/22) และพบว่ามีปฏิกิริยาข้ามกลุ่มในยากุ่มเพนนิซิลลิน ซึ่งปัจจุบัน ยังไม่มีการศึกษา การตรวจอีไลสโปต กับยากุ่มเซฟาโลสปอริน จึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

## บทที่ 3

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 3.1. ระเบียบวิธีการวิจัย (Research methodology)

##### 3.1.1. ประชากร

###### 3.1.1.1. ประชากรเป้าหมาย (Target population)

ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาากลุ่มเซฟาโลสปอริน แบบไม่เฉียบพลัน ได้แก่ ผู้ที่มีอาการผื่นแดงคัน ( maculopapular exanthema) ตามร่างกายได้แก่ หน้า ลำตัวหรือแขนขา ภายหลังได้รับยาากลุ่มดังกล่าว มากกว่า 6 ชั่วโมงในรูปยาฉีดหรือรับประทานก็ได้ และแพทย์ให้การวินิจฉัยว่า เกิดจากปฏิกิริยาแพ้ยาทุกราย

###### 3.1.1.2. ประชากรตัวอย่าง (Sample population)

ประชากรเป้าหมายทุกคนที่ยินดีเข้าร่วมโครงการหลังจากได้รับการอธิบายรายละเอียดของโครงการแล้ว โดยผู้ป่วยทั้งหมดเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทั้งแบบผู้ป่วยนอก และผู้ป่วยใน ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย ระหว่างเดือนเมษายน 2553 ถึงมีนาคม 2554

###### 3.1.1.3. กฎเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามศึกษา (Inclusion criteria)

กลุ่มผู้ป่วย

- 1) ผู้ป่วยอายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป ทั้งหญิงและชาย
- 2) ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาากลุ่ม cephalosporin ชนิดไม่เฉียบพลัน คือผู้ที่ได้รับยาากลุ่ม cephalosporin แล้วมีผื่นขึ้นแบบ maculopapular exanthema ภายหลังจากได้รับยาเซฟาโลสปอรินในรูปยาฉีดหรือรับประทานก็ได้ มากกว่า 6 ชั่วโมงไปแล้ว

- 3) ผู้ป่วยที่ผื่นแพ้ยาได้หายไปแล้วอย่างน้อย 6 สัปดาห์

- 4) ผู้ป่วยแพ้ยาที่มีระดับ naranjo's score ตั้งแต่ probable ขึ้นไป

กลุ่มควบคุม (healthy control)

- 1) อาสาสมัครที่อายุมากกว่า 18 ปีขึ้นไป ทั้งหญิงและชาย
- 2) มีประวัติเคยได้รับยา cephalosporin ในรูปยาฉีดหรือรับประทานก็ได้อย่างน้อย 1 ครั้งโดยที่ไม่มีอาการแพ้ยาทั้งแบบเฉียบพลันและไม่เฉียบพลัน

- 3) สุขภาพแข็งแรงดี

- 4) ไม่มีโรคประจำตัว

### 3.1.1.4. กฎเกณฑ์ในการตัดออกจากการศึกษา (Exclusion criteria)

- 1) ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่รุนแรง เช่น ผู้ป่วยโรค หลอดเลือด หัวใจโคโรนารี ซึ่งถ้ามีผลข้างเคียงจากการทดสอบทางผิวหนังจะทำให้การรักษายาก
- 2) ผู้ป่วยตั้งครรภ์
- 3) ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาชนิดเฉียบพลัน (การแพ้ยาหลังได้รับยาภายใน 1 ชั่วโมง และลักษณะผื่นเป็นแบบลมพิษ หน้าบวมหรืออุนาพียแลกซิส)
- 4) ผู้ป่วยที่มีประวัติการแพ้ยาชนิดรุนแรง เช่น steven johnson syndrome , toxic epidermal necrolysis

### 3.1.1.5. การคำนวณขนาดตัวอย่าง (Sample size determination)

จากสูตร Mc Nemar Chi-square

$$N_{\text{pairs}} = \left\{ \frac{Z_{\alpha/2}(\Psi+1) + Z_{\beta} \sqrt{[(\Psi+1)^2 - (\Psi-1)^2 \pi_{\text{discordant}}]}}{(\Psi-1)^2 \pi_{\text{discordant}}^2} \right\}^2$$

จากการศึกษาของ P. Lochmatter [49] ได้ศึกษาในผู้ป่วย 10 ราย โดยผู้ป่วยที่ให้ผลบวกต่อการวัดระดับ cytokine แต่ให้ผลลบต่อการทดสอบทางผิวหนัง จำนวน 5 ราย ส่วนผู้ป่วยที่ให้ผลลบต่อการวัดระดับ cytokine แต่ให้ผลบวกต่อการทดสอบทางผิวหนัง จำนวน 1 ราย คำนวณได้  $\Psi = 5$  ,  $\pi_{\text{discordant}} = 0.6$  คำนวณ ได้  $N=27$

เมื่อกำหนดระดับความเชื่อมั่นที่ 95 % ( $\alpha = 0.05$ ) ความสามารถในการทดสอบที่ 80 % (power = 80 %) จึงต้องใช้ตัวอย่างที่มีอาการแพ้อย่างน้อย 27 คน

## 3.2 ขั้นตอนการทำการวิจัย

- 1). ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยากลุ่มยาเซฟาโลสปอริน ที่มีอาการแบบไม่เฉียบพลัน ที่ได้รับการตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (ทั้งในแผนกผู้ป่วยนอก, ผู้ป่วยใน) จะได้รับการนัดมาที่หน่วยโรคภูมิแพ้ หรือคลินิกผู้ป่วยนอกโรคภูมิแพ้
- 2). ผู้ป่วยได้รับการประเมินโดยแพทย์ผู้วิจัย ซึ่งได้อธิบายรายละเอียดของการวิจัยให้ผู้ป่วย
- 3). ผู้ป่วยที่ยินยอมเข้าร่วมการวิจัยจะได้รับการประเมินเบื้องต้นในครั้งแรกเพื่อเป็นข้อมูลพื้นฐานก่อนเข้าร่วมในการศึกษาโดย
  - ผู้ป่วยที่เป็นอาสาสมัครในการศึกษาจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับรายละเอียดของการศึกษาทั้งหมด รวมทั้งลงชื่อในหนังสือยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยก่อนเริ่มทำการศึกษา

- การสัมผัสภาวะประวัติ และอาการแพ้ยาหรือปฏิกิริยาของยากุ่มเซฟาโลสปอริน รวมถึงประวัติการวินิจฉัยโดยแพทย์อย่างละเอียด โดยกรอกแบบฟอร์ม Naranjo algorithm ประเมินสถานะทั่วไป ที่อาจมีผล หรือเป็นข้อห้ามในการทำ การทดสอบทางผิวหนัง และแนะนำการหยุดยาที่มีผลต่อการทดสอบการแพ้ทางผิวหนัง เช่นสเตียรอยด์

4). หลังจากนั้นผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษา จะได้รับการนัดมาทำการทดสอบการแพ้เซฟาโลสปอริน ทางผิวหนัง ร่วมกับการเจาะเลือดตรวจระดับไซโตไคน์ (มีการปั่นเลือดเก็บเม็ดเลือดขาวแช่แข็งไว้ที่ -80 องศาเซลเซียสและนำมาตรวจพร้อมกันทั้งหมดโดยนักเทคนิคการแพทย์เพียงคนเดียว)

### 3.2.1 ขั้นตอนการทำการทดสอบการแพ้เซฟาโลสปอรินทางผิวหนังและการแปลผลการทดสอบ

ผู้เข้าร่วมการศึกษาคือจะได้รับการทดสอบผิวหนังด้วยยาที่บริเวณท้องแขนโดยการฉีดยาในขนาดที่ไม่ทำให้ระคายเคืองเข้าในชั้นผิวหนังปริมาตร 0.05 มิลลิลิตร และทำการทดสอบ patch test ที่บริเวณหลังส่วนบนแปะด้วยยาในความเข้มข้นมาตรฐานบน Finn chamber ถ้าไม่สามารถแปะที่หลังได้จะทำการแปะที่ต้นแขน และนัดมาอ่านผลที่ 72 ชั่วโมง และบันทึกผลที่ได้ลงในแบบฟอร์มที่เตรียมไว้

การทดสอบทางผิวหนัง จะทำในผู้ป่วยที่ไม่แพ้ยาเซฟาโลสปอรินอย่างน้อย 10 คน ( normal subject ) เพื่อเป็นการทดสอบว่าขนาดยาที่ใช้ในการทดสอบไม่ได้ทำให้เกิดการระคายเคืองจนเกิดผลบวกปลอม โดยการทดสอบไม่ควรให้ผลบวกในผู้ป่วยที่ไม่แพ้ยา

### 3.2.2 ขั้นตอนการตรวจเลือดวัดระดับไซโตไคน์ด้วยวิธีอีไลสปอต

ผู้เข้าร่วมการศึกษาคือจะได้รับการเจาะเลือดในวันเดียวกับที่ทำการทดสอบทางผิวหนังเพื่อนำไปวัดระดับไซโตไคน์ด้วยวิธีอีไลสปอต ซึ่งมีขั้นตอนดังนี้

- นำเลือดผู้ป่วยมาปั่นเก็บเฉพาะเม็ดเลือดขาว (peripheral blood mononuclear cell)
- เคลือบหลุม (well) บน nitrocellulose membrane ในถาดทดลอง (Elispot plate) ด้วยแอนติบอดีต่อไซโตไคน์ที่จะตรวจ ได้แก่ อินเตอร์เฟอรอนแกมมา อินเตอร์ลิวคิน 5 และ 10 incubate ที่ อุณหภูมิ 4°C นาน 16 ชั่วโมง
- ล้างด้วย phosphate buffered saline 6 ครั้ง
- เคลือบถาดทดลอง (plate) ด้วยอาหารเลี้ยงเชื้อ ( complete R10 medium ) ที่ อุณหภูมิห้อง อย่างน้อย 1 ชั่วโมง

- ใส่ เม็ดเลือดขาว (peripheral blood mononuclear cell) ร่วมกับยาในกลุ่มทดลอง ใส่ PHA ในกลุ่มควบคุมเชิงบวก และไม่ใส่ ในกลุ่มควบคุมเชิงลบ incubate ที่อุณหภูมิ 37°C, 5%CO<sub>2</sub> นาน 48 ชั่วโมง
- ล้างด้วย phosphate buffered saline 6 ครั้ง
- ใส่แอนติบอดีตัวที่ 2 ( biotin conjugated ) incubate ที่อุณหภูมิ 37°C นาน 3 ชั่วโมง
- ล้างด้วย phosphate buffered saline 6 ครั้ง
- ใส่เอนไซม์ Alkaline phosphatase เพื่อจับกับ biotin incubate ที่อุณหภูมิ 37°C นาน 1 ชั่วโมง
- ล้างด้วย phosphate buffered saline 6 ครั้ง
- ใส่สี NBT/BCIP (substrate) รอปฏิกิริยาประมาณ 5 นาที จะเห็นสีขึ้นเป็นจุด
- ล้างด้วยน้ำเปล่า จากนั้นนำไปอ่านด้วยเครื่อง Elispot reader
- ผลที่ได้หน่วยเป็น SFC/10<sup>6</sup> cell ถ้านับได้มากกว่าค่า mean+2SD ของ normal healthy control ในแต่ละไฮโดโคโรน ถือว่าให้ผลบวก
- การทดสอบ Elispot จะทำในผู้ป่วยที่ไม่แพ้ยาเซฟาโลสปอรินอย่างน้อย 10 คน( normal healthy control ) เพื่อเป็นการทดสอบว่าใช้ได้จริง ซึ่งการทดสอบไม่ควรให้ผลบวกในผู้ป่วยที่ไม่แพ้ยาเซฟาโลสปอริน

### 3.3 การสังเกตและการวัด (Observation and measurement)

#### 3.3.1 ตัวแปรในการวิจัย

- 1) จำนวนของผู้ป่วยที่เกิดปฏิกิริยาแพ้ยาชนิดไม่เฉียบพลันจากยากกลุ่ม cephalosporins
- 2) จำนวนของผู้ป่วยที่ให้ผลบวกในการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังและการทดสอบทางห้องปฏิบัติการด้วยการตรวจวัดไฮโดโคโรนด้วยวิธีอีไลสปอต
- 3) ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย เช่น เพศ อายุ โรคประจำตัว ชนิด ของยาที่แพ้ ประวัติการเกิดปฏิกิริยาแพ้ยาชนิดไม่เฉียบพลันจากยากกลุ่ม cephalosporins ในอดีต
- 4) การวัดขนาดรอยนูนจากการทดสอบทางผิวหนังด้วยวิธี intradermal test ทำได้โดยใช้ปากกาตรวจขอบเขตของรอยนูนที่เกิดขึ้นภายหลังทำการทดสอบทางผิวหนังเป็นเวลา 48-72 ชั่วโมง ลอกลายลงบนเทปใส วัดเส้นผ่านศูนย์กลางส่วนที่ยาวที่สุด และความยาวของเส้นผ่านศูนย์กลางในแนวอนส่วนที่ตั้งฉากกับเส้นผ่านศูนย์กลางแรกตรงจุดกึ่งกลาง นำมาคำนวณหาค่าเฉลี่ยของเส้นผ่านศูนย์กลาง ถ้า



มีค่าตั้งแต่ 5 มิลลิเมตร เป็นต้นไป ถือว่าการทดสอบทางผิวหนังโดยวิธี intradermal test ให้ผลบวก ในการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี patch test อ่านผลตาม เกณฑ์ของ international contact dermatitis group ถ้าผลตั้งแต่ 1+ขึ้นไป ถือว่า การทดสอบทางผิวหนังโดยวิธี patch test ให้ผลบวก

- 5) ชนิดของไซโตไคน์ ความเข้มข้นของยาเซฟาโลสปอรินที่ใช้ในการกระตุ้น
- 6) การอ่านผลการตรวจอีไลสปอตโดย ELISPOT reader

### 3.3.2 เครื่องมือที่ใช้วัดตัวแปร

แบบบันทึกการเก็บข้อมูล (Record form)

ไม้บรรทัด

เครื่อง ELISPOT reader

### 3.4 วิธีการหรือสิ่งแทรกแซง (Interventions)

ไม่มี

### 3.5 การรวบรวมข้อมูล (Data collection)

ข้อมูลทั้งหมด ประวัติ ผลการทดสอบทางผิวหนัง ผลการตรวจเลือด จะได้รับการลงบันทึก ในแบบเก็บข้อมูลดังกล่าวโดยผู้วิจัยเป็นผู้รวบรวม

### 3.6 การวิเคราะห์ข้อมูล (Data analysis)

#### 3.6.1 การสรุปข้อมูล (Summarization of data)

- 1) จำนวนผู้ป่วยที่ให้ผลบวกในการทดสอบทางผิวหนังต่อการแพ้ยา กลุ่ม cephalosporins แสดงเป็นร้อยละ ต่อจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการทดสอบทางผิวหนัง
- 2) จำนวนผู้ป่วยที่ให้ผลบวกในการทดสอบทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีอีไลสปอตต่อการแพ้ยา กลุ่ม cephalosporins แสดงเป็นร้อยละ ต่อจำนวนผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการทดสอบทางห้องปฏิบัติการ (ใช้ค่า cut-off point จาก normal healthy control มาคำนวณหา mean+2SD ในการวินิจฉัยให้ผลบวกหรือลบในกลุ่มผู้ป่วย)
- 3) ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยแสดงเป็นร้อยละหรือค่าเฉลี่ยตามชนิดของข้อมูล

4) เปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างการทดสอบทางผิวหนังและการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ให้ผลบวกและผลลบโดยใช้ McNemar chi-square test เมื่อเป็นข้อมูลเชิงคุณภาพ (categorical data)

5) เปรียบเทียบข้อมูลเชิงปริมาณ ได้แก่ ระยะเวลาตั้งแต่เกิดผื่นจนถึงวันมาทดสอบ โดยใช้สถิติ unpaired T test

### 3.6.2 การนำเสนอข้อมูล (Data presentation)

ตารางแสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย ผลการทดสอบทางผิวหนังและผลการตรวจอีไลสปอต แผนภูมิวงกลมแสดงข้อมูลผู้ป่วยตามระดับความน่าจะเป็นของการแพ้ยา ชนิดของยาที่แพ้ และกลุ่มโรคประจำตัว

### 3.6.3 การทดสอบสมมติฐาน (Hypothesis testing)

มีสมมติฐานคือ ผลการทดสอบการแพ้ยาด้วยวิธีการตรวจหาไซโตไคน์ที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาในเลือดด้วยวิธีอีไลสปอต ในผู้ที่แพ้ยากลุ่มเซฟาโลสปอรินชนิดไม่เฉียบพลันน่าจะให้ผลแตกต่างกับการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนัง

### 3.6.4 ปัญหาที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิเคราะห์ข้อมูล

เช่น จำนวนผู้ป่วยได้ไม่ถึงเป้าหมาย ตัวอย่างไม่ให้ความร่วมมือ (non-complier) ในการทำการทดสอบทางผิวหนัง และการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่อาจมีจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวไม่เพียงพอในการตรวจ ชนิดของยาเซฟาโลสปอรินที่แพ้อาจไม่หลากหลาย อาจมีการ bias ในการตรวจซึ่งแก้ไขโดย blind เทคนิคการแพทย์ในการตรวจอีไลสปอตซึ่งไม่ทราบผู้ป่วยแพ้ยาชนิดใด

### 3.6.5 การวิเคราะห์ก่อนการวิจัยสิ้นสุด (Interim analysis)

ไม่มี

### 3.7 อุปสรรคที่อาจเกิดขึ้นระหว่างการวิจัยและมาตรการในการแก้ไข (Obstacles and strategies to solve the problems)

1) ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการทดสอบทางผิวหนัง อาจแก้ไขได้โดยชี้แจงประโยชน์ที่ผู้ป่วยจะได้รับจากการทดสอบทางผิวหนัง

2) เนื่องจากการทดสอบทางผิวหนังแบบไม่เจ็บปวด จึงต้องนัดผู้ป่วยมาอ่านผลที่ 72 ชั่วโมง จึงอาจไม่มาอ่านผลตามนัด วิธีแก้ไข เน้นย้ำความสำคัญของผลการทดสอบซึ่งเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยเองร่วมกับติดตามผู้ป่วยทางโทรศัพท์ที่ได้ขอไว้ และคิดเพื่อจำนวนผู้ป่วยที่อาจจะขาดหายไปร่วมด้วย



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## บทที่ 4

### ผลการวิจัย

#### 4.1 ข้อมูลเกี่ยวกับผู้ป่วยที่เข้ารับการทดสอบ

##### 4.1.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ที่แพ้ยาในกลุ่ม cephalosporins ที่เข้ารับการทดสอบการแพ้ยา

ผู้ที่เข้ารับการทดสอบการแพ้ยาในกลุ่ม cephalosporin ทั้งหมด 28 คน (ได้ exclude ผู้ป่วยที่แพ้ยาเซฟาโลสปอรินชนิดฉีดแบบฉีดออกไป 10 คน) ประกอบด้วยเพศชายจำนวน 11 คน (39.3%) และเพศหญิง 17 คน (60.7%) อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยทั้งหมดเท่ากับ 53.9 ปี โดยผู้ป่วยมีอายุต่ำสุดเท่ากับ 18 ปี และสูงสุดเท่ากับ 81 ปี

ผู้ป่วย 4 คน (14.3%) ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ ผู้ป่วย 24 คน (85.7%) มีโรคประจำตัว โรคประจำตัวที่พบบ่อยที่สุดเรียงตามลำดับ ได้แก่ กลุ่มมะเร็ง (8 คน, 28.6%) โดยที่เป็นมะเร็งเม็ดโลหิตขาว 3 ราย มะเร็งต่อมน้ำเหลือง 2 ราย มะเร็งลำไส้ 2 ราย มะเร็งกระเพาะอาหาร 1 ราย โดยที่ขณะทดสอบการแพ้ยาไม่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือฉายรังสีอย่างน้อย 6 เดือน กลุ่มโรคหัวใจและเมตาบอลิก (6 คน, 21.4%) ซึ่งประกอบด้วยโรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไชมันในเลือดสูง อัมพฤกษ์ กลุ่มโรคเยื่อโพรงจมูกอักเสบชนิดภูมิแพ้ (5 คน, 17.9%) กลุ่ม autoimmune คือโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ ซึ่งขณะทดสอบอยู่ในระยะสงบ (1 คน, 3.6%) กลุ่มโรคติดเชื้อ คือโรคเอดส์ซึ่งยังไม่ได้รับยาต้านไวรัส (1 คน, 3.6%) กลุ่มโรคอื่นๆ (3 คน, 10.7%) คือ โรคจิต โรคธาลัสซีเมีย โรคถุงลมโป่งพอง

ผู้ป่วยที่มารับการทดสอบนั้นระยะเวลาตั้งแต่มีอาการแพ้ยาจนมาถึงวันที่ทดสอบเฉลี่ย 101.3(6-624) สัปดาห์ ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 120.6 สัปดาห์ และระยะเวลาหลังจากได้รับยาครั้งแรก แล้วเกิดอาการแพ้ยาเฉลี่ย 101.9 (6-504) ชั่วโมง ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 113.1 ชั่วโมง

ค่ามัธยฐานคะแนน naranjo เท่ากับ 6 และ ค่าเฉลี่ยคะแนน naranjo เท่ากับ 6.32 และค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 0.95 ระดับความน่าจะเป็นของการแพ้ยาอยู่ในระดับ probable 25 คน (89.3%) และอยู่ในระดับ definite 3 คน (10.7%)

ผู้ป่วยที่มาทดสอบ มีประวัติแพ้ยา เซฟาโลสปอริน ที่พบบ่อยเรียงลำดับดังนี้ ceftriaxone (ชนิดฉีด) 20 คน (71.4%) ceftazidime(ชนิดฉีด) 5 คน (17.9%) cefuroxime(ชนิดรับประทาน) 2 คน (7.1%) cefaclor(ชนิดรับประทาน) 1 คน (3.6%)

ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้ารับการทดสอบการแพ้ยา

ลักษณะของผู้ป่วย	จำนวน (%)
จำนวน	28
<b>เพศ</b>	
ชาย	11 (39.3%)
หญิง	17 (60.7%)
<b>อายุเฉลี่ย (ช่วงอายุ)</b>	53.9 (18-81)
<b>โรคประจำตัว</b>	
ไม่มีโรคประจำตัว	4 (14.3%)
มีโรคประจำตัว	24 (85.7%)
มะเร็ง	8 (28.6%)
Autoimmune	1 (3.6%)
หัวใจและเมตาบอลิก	6 (21.4%)
ภูมิแพ้	5 (17.9%)
ติดเชื้อ	1 (3.6%)
อื่นๆ	3 (10.7%)
ระยะเวลาตั้งแต่แพ้ยาถึงวันที่ทดสอบ(สัปดาห์)	101.3(6-624)
ระยะเวลาที่เกิดผื่นหลังได้ยา(ชั่วโมง)	101.9 (6-504)
<b>คำมัญฐานคะแนน naranjo</b>	6
<b>ระดับความน่าจะเป็นของการแพ้ยา</b>	
Possible	0 (0%)
Probable	25 (89.3%)
Definite	3 (10.7%)
<b>ชนิดของยาที่แพ้</b>	
Ceftriaxone	20 (71.4%)
Ceftazidime	5 (17.9%)
Cefuroxime	2 (7.1%)
Cefaclor	1 (3.6%)

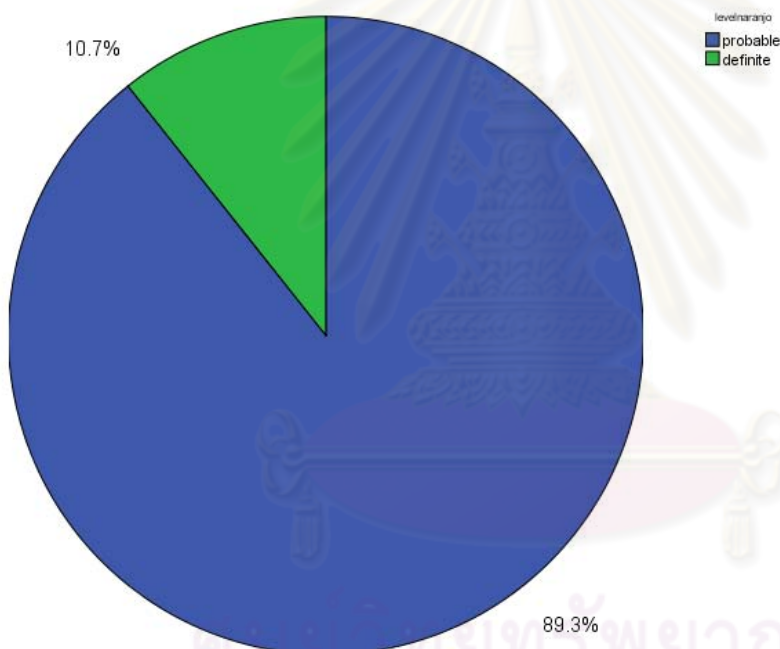
ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยจำแนกตามรายบุคคล

	sex	age	comorbidity	drug	type	time interval (weeks)	duration (hours)
1	F	63	other	cef-3	MP rash	16	8
2	M	26	none	cef-3	MP rash	24	240
3	F	63	metabolic and CVS	cef-3	MP rash	208	24
4	M	77	metabolic and CVS	cef-3	MP rash	24	72
5	M	54	malignancy	cef-3	MP rash	20	72
6	F	68	allergic disease	cef-3	MP rash	192	6
7	M	62	other	cef-3	MP rash	132	72
8	M	79	metabolic and CVS	cef-3	MP rash	112	72
9	F	47	none	cef-3	MP rash	120	24
10	M	75	metabolic and CVS	cef-3	MP rash	72	48
11	F	59	metabolic and CVS	cef-3	MP rash	104	6
12	F	67	allergic disease	cef-3	MP rash	107	48
13	F	49	autoimmune	cef-3	MP rash	78	504
14	F	30	allergic disease	cef-3	MP rash	208	72
15	F	81	metabolic and CVS	cef-3	MP rash	80	336
16	M	59	malignancy	cef-3	MP rash	8	24
17	F	29	infection	cef-3	MP rash	8	24
18	M	36	other	cef-3	MP rash	176	24
19	F	53	malignancy	cef-3	MP rash	105	24
20	M	50	none	cef-3	MP rash	6	168
21	F	60	malignancy	cef-4	MP rash	107	168
22	F	55	malignancy	cef-4	MP rash	6	240
23	M	69	malignancy	cef-4	MP rash	16	120
24	M	21	malignancy	cef-4	MP rash	120	72
25	F	67	malignancy	cef-4	MP rash	104	72
26	F	49	allergic disease	cefuroxime	MP rash	24	72
27	F	43	none	cefuroxime	MP rash	36	168
28	F	18	allergic disease	cefaclor	MP rash	624	72

#### 4.1.2 คะแนนการแพ้ยา (naranjo score)

ผู้ที่เข้ารับการทดสอบการแพ้ยาในกลุ่ม cephalosporins มีคะแนนการแพ้ยาตั้งแต่ 6-9 คะแนน ค่ามัธยฐาน 6 คะแนน เมื่อแบ่งระดับของความน่าจะเป็นในการแพ้ยาโดยใช้คะแนน naranjo score ดังที่แสดงในภาคผนวก พบว่า ผู้ที่เข้ารับการทดสอบมีคะแนนอยู่ในระดับน่าจะใช่ (probable) และใช่แน่นอน (definite) เพียง 2 กลุ่มนี้เท่านั้น โดยกลุ่มน่าจะใช่ 25 คน (89.3%) ในกลุ่มใช่แน่นอน 3 คน (10.7%) เนื่องจากในการศึกษานี้มีเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้ามาศึกษาคือ ระดับน่าจะใช่ขึ้นไป ดังแผนภูมิที่ 1

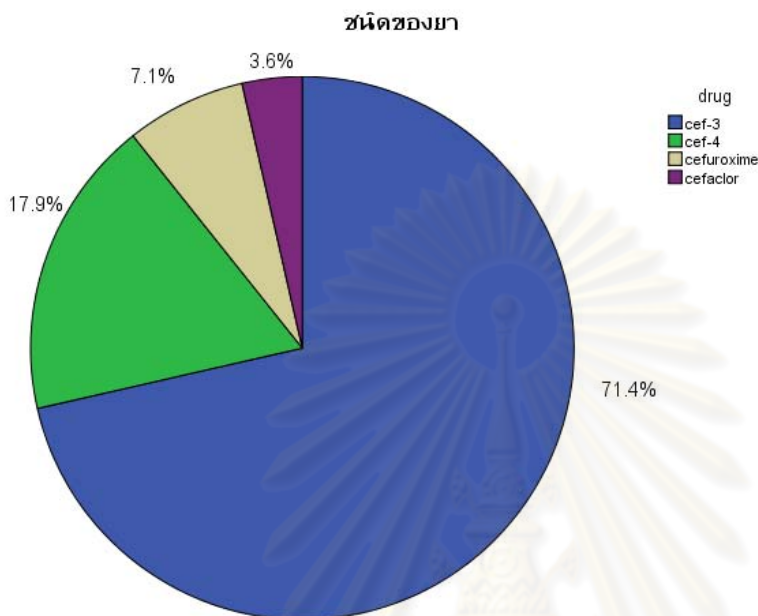
แผนภูมิที่ 1 แสดงร้อยละของผู้ป่วยตามระดับความน่าจะเป็นของการแพ้ยา



#### 4.1.3 ชนิดของยาในกลุ่ม cephalosporins ที่มีอาการแพ้ยาชนิดไม่เฉียบพลัน

ยาในกลุ่ม cephalosporins ที่ผู้แพ้ยาเข้ารับการทดสอบมีดังนี้ แพ้ยา ceftriaxone 20 คน คิดเป็นร้อยละ 71.4 แพ้ยา ceftazidime 5 คน คิดเป็นร้อยละ 17.9 แพ้ยา cefuroxime 2 คน คิดเป็นร้อยละ 7.1 แพ้ยา cefaclor 1 คน คิดเป็นร้อยละ 3.6 ดังแผนภูมิที่ 2

## แผนภูมิที่ 2 แสดงร้อยละของผู้ป่วยตามชนิดของยาที่แพ้



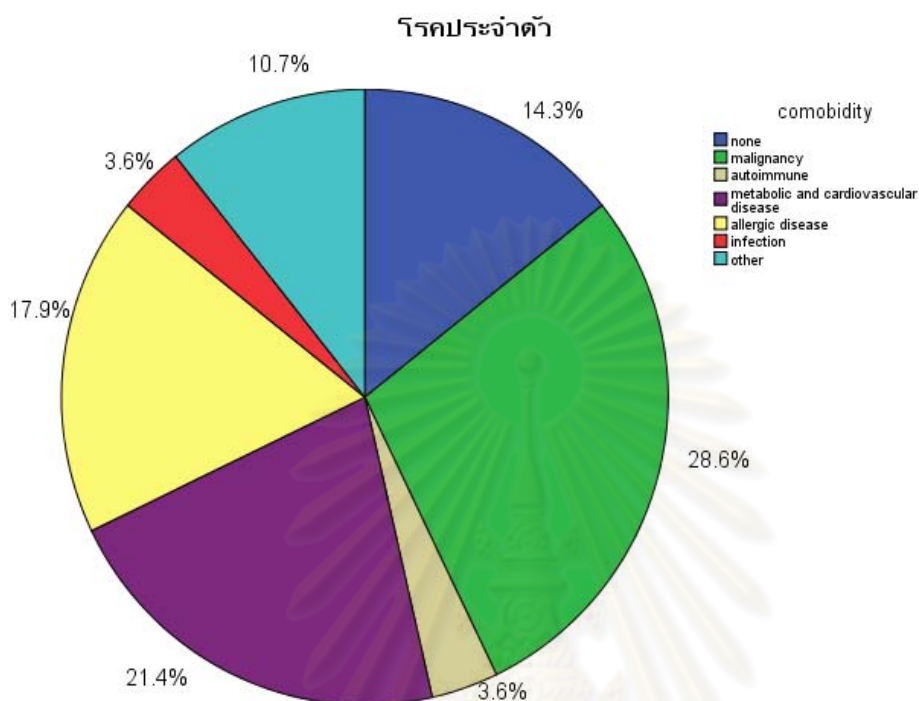
### 4.1.4 กลุ่มโรคประจำตัวของผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการทดสอบการแพ้ยา

ผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม cephalosporins ชนิดไม่เฉียบพลัน มีโรคประจำตัวดังต่อไปนี้ โรคมะเร็ง 8 คน คิดเป็นร้อยละ 28.6 โรคหัวใจและเมตาบอลิก 6 คน คิดเป็นร้อยละ 21.4 โรคภูมิแพ้ 5 คนคิดเป็นร้อยละ 17.9 โรค autoimmune 1 คนคิดเป็นร้อยละ 3.6 โรคติดเชื้อ 1 คนคิดเป็นร้อยละ 3.6 และอื่นๆ 3 คนคิดเป็นร้อยละ 10.7 โดยผู้ป่วย 4 คนคิดเป็นร้อยละ 14.3 ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ ดังแผนภูมิที่ 3

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



### แผนภูมิที่ 3 แสดงร้อยละของผู้ป่วยตามกลุ่มโรคประจำตัว



#### 4.2 ผลการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนัง

จากการทดสอบผู้ป่วยที่แพ้ยาในกลุ่ม cephalosporins ด้วยวิธีการทดสอบทางผิวหนังด้วยวิธี patch test และ intradermal test จำนวน 28 คน โดยเป็นผู้ป่วยแพ้ยา ceftriaxone 20 คน แพ้ยา ceftazidime 5 คน แพ้ยา cefuroxime 2 คน แพ้ยา cefaclor 1 คน

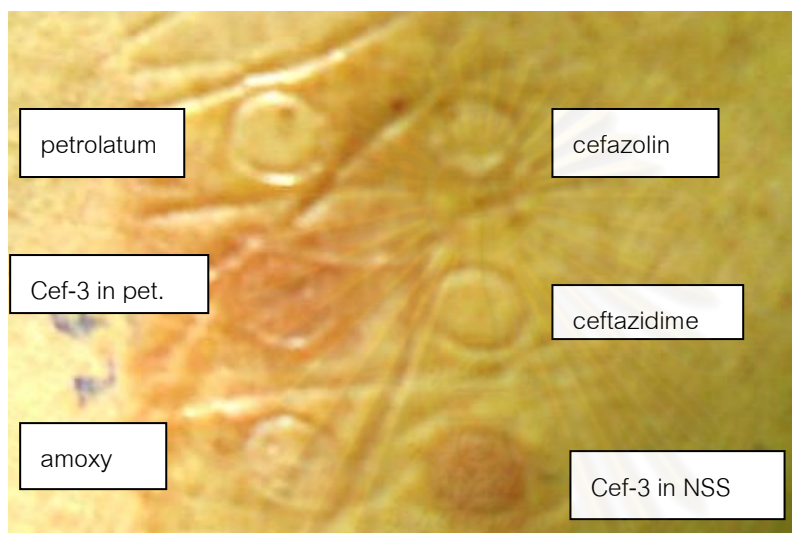
##### 4.2.1 ผลการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังด้วยวิธี patch test

การทดสอบด้วยวิธี patch test ให้ผลบวก 2 คนจากผู้ป่วยที่มาทดสอบจำนวน 28 คนคิดเป็นร้อยละ 7.1 โดยผู้ที่ให้ผลการทดสอบเป็นบวกเป็นผู้ป่วยที่แพ้ยา ceftriaxone ทั้ง 2 คน และพบว่าให้ผลบวกเฉพาะการทดสอบด้วย ceftriaxone ซึ่งเป็น culprit drug เท่านั้น และให้ผลลบต่อการทดสอบด้วยยา cefazolin ceftazidime และ amoxicillin ซึ่งเป็น nonculprit drug ดังรูปที่ 14

โดยกลุ่มที่ให้ผลบวกมีระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการจนถึงวันที่ทดสอบเฉลี่ย 42 (6-78 ) สัปดาห์ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้ผลลบมีระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการจนถึงวันที่ทดสอบเฉลี่ย 106 (6-624) สัปดาห์ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.48$ )

คะแนนการแพ้ยา (naranjo score) ในกลุ่มที่ให้ผลบวกในการทดสอบมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6 ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ให้ผลการทดสอบเป็นลบซึ่งมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6.35 ( $p=0.62$ )

รูปที่14 ผลการทดสอบ patch test ที่ให้ผลบวกต่อ ceftriaxone



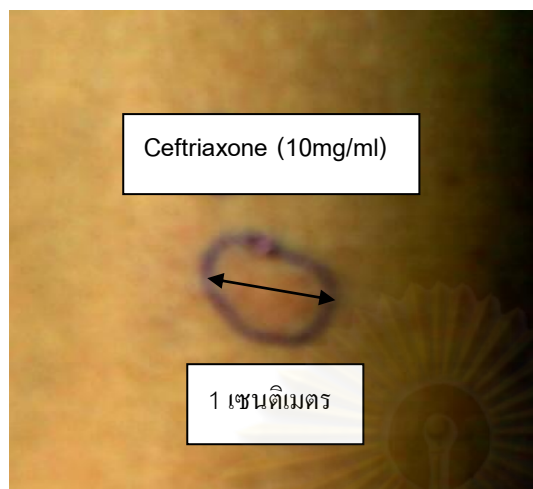
#### 4.2.2 ผลการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังด้วยวิธี intradermal test

การทดสอบด้วยวิธี intradermal test ให้ผลบวก 1 คนจากผู้ป่วยที่มาทดสอบจำนวน 28 คน คิดเป็นร้อยละ 3.6 โดยผู้ที่ให้ผลการทดสอบเป็นบวกเป็นผู้ป่วยที่แพ้ยา ceftriaxone ซึ่งเป็นคนเดียวกับที่ให้ผลบวกด้วยวิธี patch test ดังรูปที่ 15

โดยกลุ่มที่ให้ผลบวกมีระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการจนถึงวันที่ทดสอบคือ 6 สัปดาห์ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้ผลลบมีระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการจนถึงวันที่ทดสอบเฉลี่ย 105 (6-624) สัปดาห์ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.43$ )

คะแนนการแพ้ยา (naranjo score) ในกลุ่มที่ให้ผลบวกในการทดสอบมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6 ซึ่งไม่แตกต่าง กันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ให้ผลการทดสอบเป็นลบซึ่งมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6.33 ( $p=0.73$ )

รูปที่ 15 ผลการทดสอบ intradermal test ที่ให้ผลบวกต่อ ceftriaxone



#### 4.3 ผลการทดสอบทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีอีไลสปอต

ตารางที่ 7 ผลอีไลสปอตของกลุ่มควบคุม(normal healthy control) 20 คน

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Mean+2SD
IFN_cef3(SFC)	20	0	42	7.00	12.009	31
IFN_cef4(SFC)	20	0	38	2.90	9.002	21
IFN_amoxy(SFC)	20	0	104	8.80	24.012	57
IL_5cef3(SFC)	20	0	8	.60	1.847	4
IL_5cef4(SFC)	20	0	2	.10	.447	1
IL_5amoxy(SFC)	20	0	2	.10	.447	1
IL_10cef3(SFC)	20	0	1042	171.70	301.276	774
IL_10cef4(SFC)	20	0	926	159.30	283.534	726
IL_10amoxy(SFC)	20	0	1110	252.80	305.787	864

การทดสอบด้วยวิธีอีไลสปอต คำนวณจากค่า spot ที่นับได้จาก เครื่อง Elispot reader โดยถ้าค่ามากกว่า mean+2SD ของกลุ่มควบคุมในแต่ละไซโตไคน์ต่อยาแต่ละตัว ถือว่าให้ผลบวก ดังตารางที่ 7

จากการวิจัยนี้ การทดสอบด้วยวิธีอีไลสปอตให้ผลบวก 10 คนจากผู้ป่วยที่มาทดสอบจำนวน 28 คนคิดเป็นร้อยละ 35.7 โดยผู้ที่ให้ผลการทดสอบเป็นบวกเป็นผู้ป่วยที่แพ้ยา ceftriaxone 8 คน (แบ่งเป็นผลบวกต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา 4 ราย ผลบวกต่ออินเตอร์ลิวคิน-5 3 ราย และผลบวกทั้งอินเตอร์เฟอรอนแกมมาและ อินเตอร์ลิวคิน -5 1 ราย) และแพ้ยา ceftazidime 2 คน (แบ่งเป็น

ผลบวกต่ออินเตอรัลวาคิน -5 1 ราย และผลบวกทั้งอินเตอรัลเฟอรอนแกมมาและ อินเตอรัลวาคิน -5 1 ราย)

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ผลการทดสอบทางผิวหนังให้ผลบวก 2 รายได้ผลอิไลสปอตเป็นบวกทั้งหมด นอกจากนี้เมื่อดูผลการทดสอบต่อ nonculprit drug นั้นให้ผลบวกต่อยาที่ไม่ได้แพ้ถึง 13 รายจาก 28 รายคิดเป็นร้อยละ 46 แต่เมื่อดูผลเฉพาะในรายที่ให้ผลบวกต่อ culprit drug ซึ่งน่าจะเป็นจาก cross reactivity ให้ผลบวกเพียง 7 รายจาก 28 รายคิดเป็นร้อยละ 25 ซึ่งเป็นผลบวกต่อ ceftazidime 3 ราย (จากการตรวจอินเตอรัลเฟอรอนแกมมา 2 ราย และจาก การตรวจอินเตอรัลวาคิน -5 1 ราย) เป็นผลบวกต่อ amoxicillin 6 ราย (จากการตรวจอินเตอรัลวาคิน -5 4 ราย และจากการตรวจอินเตอรัลวาคิน-10 1 ราย และจากการตรวจอินเตอรัลวาคิน-5 และอินเตอรัลวาคิน-10 1 ราย)

ในกลุ่มที่อิไลสปอตให้ผลบวกนั้นมีระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการจนถึงวันที่ทดสอบเฉลี่ย 71 (6-208) สัปดาห์ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ให้ผลลบมีระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการจนถึงวันที่ทดสอบเฉลี่ย 118 (8-624) สัปดาห์ ซึ่งไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.3$ )

คะแนนการแพ้ยา (naranjo score) ในกลุ่มที่ให้ผลบวกในการทดสอบมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6.60 (SD เท่ากับ 1.26, มี 2 รายมีคะแนนการแพ้ยาเท่ากับ 9) ซึ่งผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.34$ ) จากกลุ่มที่ให้ผลการทดสอบเป็นลบซึ่งมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 6.17 (SD เท่ากับ 0.71, มี 1 รายมีคะแนนการแพ้ยาเท่ากับ 9)

รูปที่ 16 ภาพของ ELISPOT plate



การเปรียบเทียบระยะเวลาตั้งแต่วันที่เกิดผื่นจนถึงวันที่ทดสอบกับผลตรวจจิลสโปต

time \* in vitro culprit Crosstabulation

Count		in vitro culprit		Total
		neg	pos	
time	<6mo.	6	4	10
	>6mo.	12	6	18
Total		18	10	28

จากการทดสอบทางสถิติด้วย chi-square test เพื่อดูว่าผลการทดสอบด้วยวิธีจิลสโปตในกลุ่มที่มีประวัติแพ้ยาโดยแบ่งกลุ่มเป็นแพ้ยามานานกว่า 6 เดือนและน้อยกว่า 6 เดือน พบว่าให้ผลไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.72$ ) และเมื่อลองแบ่งกลุ่มด้วยระยะเวลาที่ต่างกันไป เช่น ที่ 3 เดือน หรือ 1 ปี ก็ให้ผลเหมือนกันคือไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

จากการทดสอบทางสถิติด้วย chi-square test เพื่อดูว่าผลการทดสอบด้วยวิธีจิลสโปตในกลุ่มที่มีประวัติแพ้ยาในเพศชาย (ให้ผลบวก 4 ราย) และหญิง (ให้ผลบวก 6 ราย) พบว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ( $p=0.95$ )

เมื่อดูค่าเฉลี่ยของอายุในกลุ่มที่จิลสโปตให้ผลบวกคือ 59.5 ปี ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 16.2 และในกลุ่มที่จิลสโปตให้ผลลบคือ 50.8 ปี ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานเท่ากับ 17.9 ปี ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.21$ )

ศูนย์วิทยุทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 8 แสดงผลการทดสอบอิมูโนสไปด (หน่วยเป็นSFC/10<sup>6</sup> cell)

			IFN cef3	IFN cef4	IFN amoxy	IL-5 cef3	IL-5 cef4	IL-5 amoxy	IL-10 cef3	IL-10 cef4	IL-10 amoxy	PHA	
Drug	cef-3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2964	
		2	28	0	0	6	0	0	0	0	0	3776	
		3	86	84	194	0	0	0	632	0	1494	2160	
		4	14	0	0	194	0	0	0	0	0	2588	
		5	2	0	0	0	0	0	50	44	157	2096	
		6	16	0	28	0	0	2	0	0	4	1260	
		7	2	0	0	2	0	0	0	0	0	2088	
		8	0	0	38	0	6	0	0	0	0	200	3088
		9	0	0	2	0	0	0	2	0	374	3076	
		10	66	32	54	0	0	0	220	0	386	2016	
		11	50	0	2	0	0	0	120	20	0	4872	
		12	18	0	74	0	0	0	280	578	50	3112	
		13	2	0	0	68	0	38	332	254	290	3000	
		14	0	0	0	0	2	0	334	228	236	2960	
		15	78	0	0	0	0	2	236	312	108	3800	
		16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3144	
		17	0	0	38	0	0	0	164	0	330	3710	
		18	0	0	0	2	0	0	0	0	0	3340	
		19	0	0	0	0	2	0	0	0	144	2720	
		20	44	0	0	16	26	42	0	0	414	2704	
	cef-4	1	0	0	2	0	2	0	0	0	886	3524	
		2	6	26	8	0	2	4	0	0	0	2428	
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	402	3224	
		4	22	0	86	0	0	32	378	0	884	3864	
		5	0	0	0	0	0	0	0	0	180	2376	
	cefuroxime	1	0	0	2	0	0	0	46	444	0	4656	
		2	0	0	0	0	0	0	146	0	664	2796	
	cefaclor	1	0	0	24	0	0	0	0	0	772	3524	

PHA : phytohemagglutinin (positive control)

ตารางที่ 9 แสดงข้อมูลของผู้ป่วยและเปรียบเทียบผลการทดสอบทั้ง 2 วิธี

			levelnaranjo	in vivo culprit	in vitro culprit	in vivo nonculprit	in vitro nonculprit
Drug	cef-3	1	probable	Neg	Neg	Neg	Neg
		2	probable	Neg	Pos	Neg	Neg
		3	definite	Neg	Pos	Neg	Pos
		4	definite	Neg	Pos	Neg	Neg
		5	probable	Neg	Neg	Neg	Neg
		6	probable	Neg	Neg	Neg	Pos
		7	definite	Neg	Neg	Neg	Neg
		8	probable	Neg	Neg	Neg	Pos
		9	probable	Neg	Neg	Neg	Neg
		10	probable	Neg	Pos	Neg	Pos
		11	probable	Neg	Pos	Neg	Neg
		12	probable	Neg	Neg	Neg	Pos
		13	probable	Pos	Pos	Neg	Pos
		14	probable	Neg	Neg	Neg	Pos
		15	probable	Neg	Pos	Neg	Pos
		16	probable	Neg	Neg	Neg	Neg
		17	probable	Neg	Neg	Neg	Neg
		18	probable	Neg	Neg	Neg	Neg
		19	probable	Neg	Neg	Neg	Pos
		20	probable	Pos	Pos	Neg	Pos
cef-4	1	probable	Neg	Pos	Neg	Pos	
	2	probable	Neg	Pos	Neg	Pos	
	3	probable	Neg	Neg	Neg	Neg	
	4	probable	Neg	Neg	Neg	Pos	
	5	probable	Neg	Neg	Neg	Neg	
cefuroxime	1	probable	Neg	Neg	Neg	Neg	
	2	probable	Neg	Neg	Neg	Neg	
Cefaclor	1	probable	Neg	Neg	Neg	Neg	

#### 4.4 การเปรียบเทียบผลการทดสอบทางผิวหนังและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

**in vivo culprit \* in vitro culprit Crosstabulation**

Count		in vitro culprit		Total
		neg	Pos	
in vivo culprit	Neg	18	8	26
	Pos	0	2	2
Total		18	10	28

เมื่อนำผลที่ได้จากการทดสอบทั้ง 2 วิธี (ดังตารางที่ 9) มาเปรียบเทียบกันโดยใช้วิธีทางสถิติด้วย McNemar Chi-square

ผลการทดสอบทางสถิติพบว่าได้ค่า P value = 0.008 (degree of freedom = 1) ได้ผลน้อยกว่า 0.05 ดังนั้นจึงปฏิเสธ null hypothesis คือสรุปได้ว่าการทดสอบทั้ง 2 วิธีนั้นให้ผลบวกแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

#### 4.5 การทดสอบปฏิกิริยาข้ามกลุ่มระหว่างยากกลุ่มเบต้าแลคแตม

จากการทดสอบทางผิวหนังต่อยากลุ่มเบต้าแลคแตมอื่น ได้แก่ amoxicillin และยา cephalosporin อื่นที่ไม่ได้แพ้ (nonculprit drug) พบว่าได้ผลลบทั้งหมด

ส่วนการทดสอบทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีอีไลสปอตตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมา อินเตอร์ลิวคิน 5 และอินเตอร์ลิวคิน 10 ต่อยากลุ่มเบต้าแลคแตมอื่น ได้แก่ amoxicillin และยา cephalosporin อื่นที่ไม่ได้แพ้ (nonculprit drug) พบว่า cross reactivity 7 รายจาก 28 รายคิดเป็นร้อยละ 25

โดยผล cross reactivity จากการตรวจอินเตอร์เฟอรอนแกมมา 2 ราย (cross reactivity ทั้ง ceftazidime และ amoxycillin 1 ราย cross reactivity กับ ceftazidime ตัวเดียว 1 ราย) และจากการตรวจอินเตอร์ลิวคิน-5 4 ราย (cross reactivity ทั้ง ceftazidime และ amoxycillin 1 ราย cross reactivity กับ amoxycillin ตัวเดียว 3 ราย) และจากการตรวจอินเตอร์ลิวคิน -10 1 ราย (cross reactivity กับ amoxycillin ตัวเดียว)



## บทที่ 5

### อภิปรายผลการวิจัย

ยากลุ่มเบต้าแลคแตมเป็นยาที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ทั้งในการป้องกันและรักษาโรคติดเชื้อต่างๆ และเป็นกลุ่มยาปฏิชีวนะที่ใช้กันมากที่สุดในปัจจุบัน โดยยาในกลุ่มนี้ได้มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่องเรื่อยมา จนปัจจุบันมีมากมายหลายชนิด

โดยในอดีตนั้นยากลุ่มเบต้าแลคแตมที่นิยมใช้มากที่สุดคือยากลุ่มเพนนิซิลลิน เนื่องจากเป็นยาที่บริหารได้ง่าย ทั้งในรูปฉีดเข้าหลอดเลือดดำและรับประทานและราคาไม่แพง

แต่ในปัจจุบันพบว่ามีการดื้อต่อยากลุ่มเพนนิซิลลินสูงขึ้นมาก ทำให้มีการพัฒนายากลุ่มเบต้าแลคแตมกลุ่มใหม่ขึ้นมาคือยากลุ่มเซฟาโลสปอริน ซึ่งมีการพัฒนามาจากยากลุ่มเพนนิซิลลิน ทำให้ยากลุ่มเซฟาโลสปอรินในรุ่นแรกนั้นมีโครงสร้างใกล้เคียงกับยากลุ่มเพนนิซิลลิน ทำให้อาจมีปฏิกิริยาแพ้ยาข้ามกลุ่มได้ แต่พบว่ายากลุ่มเซฟาโลสปอรินตั้งแต่วันที่ 2 ถึงวันที่ 4 พบว่ามีปฏิกิริยาแพ้ยาข้ามกลุ่มน้อยมาก

ยากลุ่มเซฟาโลสปอรินในปัจจุบันมีการใช้เพิ่มขึ้นอย่างมาก โดยเฉพาะ ceftriaxone ซึ่งเป็นยาฉีดที่ครอบคลุมเชื้อแบคทีเรียได้กว้างขวาง และบริหารง่ายเพียงฉีดวันละครั้ง ทำให้มีการใช้ทั้งในโรงพยาบาลหรือแบบ ambulatory ก็ได้ ทำให้ในปัจจุบันเกิดปัญหาการแพ้ยาสูงขึ้น แม้ตัวยาเองสูตรโครงสร้างไม่ได้ทำให้เกิดการแพ้ยาบ่อยเหมือนยากลุ่มซัลฟา แต่เนื่องจากมีการใช้มากจึงดูเหมือนว่าพบการแพ้ยาในกลุ่มนี้บ่อย

สำหรับการแพ้ยากลุ่มเซฟาโลสปอรินนั้นเหมือนกับยากลุ่มอื่น คือแบ่งเป็นการแพ้ยาแบบเฉียบพลันซึ่งอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ แต่พบบ่อยกับการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันซึ่งพบบ่อยกว่าแต่มีอาการทางคลินิกค่อนข้างหลากหลาย ตั้งแต่ผื่น maculopapular ซึ่งไม่รุนแรงแต่พบบ่อยที่สุดจนถึงการแพ้แบบรุนแรงได้แก่ กลุ่มอาการ DRESS Stevens Johnson syndrome และ Toxic epidermal necrolysis ซึ่งสามารถทำให้เสียชีวิตได้ นอกจากอาการทางผิวหนังแล้วอาจมีผลต่อระบบต่างๆในร่างกายเช่น ระบบโลหิต ไตและตับ

การวินิจฉัยการแพ้ยากลุ่มเซฟาโลสปอรินนั้นไม่แตกต่างจากการแพ้ยาทั่วไปโดยอาศัยการซักประวัติอย่างละเอียดร่วมกับการตรวจร่างกาย ซึ่งอาจจะยังไม่สามารถยืนยันได้ชัดเจนโดยเฉพาะเมื่อได้รับยาหลายชนิดพร้อมกัน จึงต้องอาศัยการตรวจเพิ่มเติมได้แก่ การทดสอบทางผิวหนัง การตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมถึง drug provocation test

การทดสอบทางผิวหนังจากการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่ามีความไวต่ำ ส่วนการตรวจทางห้องปฏิบัติการในอดีตคือ lymphocyte transformation test ก็มีความยุ่งยากใช้เวลานาน รวมถึงเสี่ยงต่อสารกัมมันตรังสี จึงมีความพยายามในการพัฒนาการตรวจทางห้องปฏิบัติการใหม่ๆขึ้น เช่น การวัดระดับไซโตไคน์

งานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบ ผล การทดสอบการตรวจทางห้องปฏิบัติการโดยวัดระดับไซโตไคน์ในเลือดด้วยวิธีอีไลสปอตกับการทดสอบทางผิวหนังผู้ป่วยที่แพ้ยาากลุ่มเซฟาโลสปอรินชนิดไม่เฉียบพลันว่าแตกต่างกันหรือไม่ โดยน่าจะเป็นตัวอย่างในการศึกษานำร่องในการตรวจอีไลสปอตในยาเซฟาโลสปอริน ซึ่งในอนาคตถ้ามีการศึกษายืนยันการทดสอบด้วย drug provocation test หรือผู้ป่วยในการศึกษานี้จำเป็นต้องได้ยาเซฟาโลสปอรินและได้รับการ challenge จะช่วยในการยืนยันผลการทดสอบนี้ ถ้าผลที่ได้จากการprovocation สอดคล้องกัน ก็จะทำให้การทดสอบด้วยอีไลสปอตอาจจะถูก นำมาช่วยเสริมในการวินิจฉัยการแพ้ยาเพื่อลดการทำ drug provocation test ในอนาคต (การศึกษานี้ไม่ได้ทำ drug provocation เนื่องจากมีระยะเวลาการศึกษาที่จำกัดและข้อจำกัดในแง่สถานที่)

การวิจัยนี้ได้ผลการศึกษาในแง่ต่างๆออกมาดังต่อไปนี้

### 5.1 ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่เข้ารับการทดสอบ

ผู้ป่วยที่มีประวัติแพ้ยาากลุ่ม cephalosporins ที่เข้ารับการทดสอบ ส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ประมาณร้อยละ 60 โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยวัยกลางคน อายุเฉลี่ยค่อนข้างสูงประมาณ 54 ปี ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 85) มีโรคประจำตัว ซึ่งโรคประจำตัวที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ โรคมะเร็ง (ร้อยละ 28) โดยเฉพาะกลุ่มมะเร็งเม็ดโลหิตขาวและมะเร็งต่อมน้ำเหลือง ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยต้องได้รับยาปฏิชีวนะเพราะมีการติดเชื้อจากการที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ หลังได้รับยาเคมีบำบัด ส่วนมะเร็งอื่นๆคือ มะเร็งในระบบทางเดินอาหารซึ่งได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัดและการฉายรังสี นำไปสู่ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและการติดเชื้อต้องได้รับยาปฏิชีวนะเช่นกัน นอกจากนี้ยังพบว่าโรคเยื่อจมูกอักเสบชนิดภูมิแพ้พบร้อยละ 18 แต่ไม่ได้ทำการทดสอบยืนยันว่าแพ้ allergen ชนิดใดจึงไม่สามารถหาความสัมพันธ์ได้ว่าแพ้ยาเซฟาโลสปอรินสัมพันธ์กับการแพ้ allergen ชนิดใดเป็นพิเศษหรือไม่ ส่วนกลุ่มโรค autoimmune 1 รายคือ ข้ออักเสบรูมาตอยด์ และกลุ่มโรคติดเชื้อ 1 รายคือ โรคเอดส์ ซึ่งโรคมะเร็ง autoimmune และการติดเชื้อ เป็นกลุ่มโรคที่ต้องวินิจฉัยแยกโรค แต่ก็อาจจะเป็นปัจจัยกระตุ้นให้เกิดผื่น เช่นในโรค infectious mononucleosis และได้ยาากลุ่ม amoxicillin แล้วเกิดผื่น maculopapular ขึ้นมา ซึ่งขณะที่เราทำการทดสอบไม่มีภาวะนั้นอยู่อาจทำให้ได้ผลลบก็เป็นได้ และถ้าผู้ป่วยในการศึกษานี้ได้ provocation ด้วยยาแล้วได้ผลบวกต่อการแพ้ยา

จะช่วยบอกได้ว่าผู้ป่วยแพ้ยาจริงไม่ได้เกิดจากโรคประจำตัว (แต่จากข้อจำกัดที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น การศึกษาวิจัยยังไม่ได้ทำ provocation test)

เมื่อระยะเวลาตั้งแต่แพ้ยาจนถึงวันที่มาทดสอบค่อนข้างนานเฉลี่ยประมาณ 2 ปี จึงอาจมีผลต่อการทดสอบทางผิวหนังและผลการตรวจจลสไปดซึ่งแนะนำให้ทดสอบในช่วง 6 สัปดาห์ถึง 6 เดือนหลังการเกิดผื่นทำให้ผลการศึกษาที่ออกมาได้ผลบวกที่ต่ำได้ และระยะเวลาตั้งแต่ได้ยาจนเกิดผื่นเฉลี่ยประมาณ 4 วัน เนื่องจากการแพ้ชนิดไม่เฉียบพลัน ซึ่งมักจะมีอาการทางคลินิกคือมีผื่นmaulopapular หลังได้รับยา 3-14 วัน

สำหรับชนิดของยากลุ่ม cephalosporins ที่มีอาการแพ้ชนิดไม่เฉียบพลัน จากการศึกษานี้พบว่ายาที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาแพ้ชนิดไม่เฉียบพลันบ่อยที่สุดได้แก่ ยาฉีด ceftriaxone 20 คนจากผู้ป่วย 28 คน (ประมาณร้อยละ 70) สาเหตุน่าจะเกิดจาก ยาฉีด ceftriaxone เป็นยากลุ่ม cephalosporins ที่นิยมใช้มากที่สุด เนื่องจากเป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี อยู่ในแนวทางปฏิบัติในการใช้ยาปฏิชีวนะในหลายกลุ่มโรค เช่น โรคติดเชื้อในทางเดินปัสสาวะ โรคปอดอักเสบติดเชื้อ และการบริหารยาสะดวกฉีดเพียงวันละครั้ง จึงทำให้พบว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่แพ้ยาสูงกว่ายาตัวอื่น ส่วนยาตัวที่ 2 คือยาฉีด ceftazidime 5 คน จาก 28 คน (ประมาณร้อยละ 18) เนื่องจากยานี้สามารถครอบคลุมเชื้อ Pseudomonas aeruginosa ได้จึงนำมาใช้รักษาผู้ป่วยกลุ่มมะเร็งเม็ดโลหิตและเกิดภาวะเม็ดโลหิตขาวต่ำหลังได้รับยาเคมีบำบัด

## 5.2 ผลการทดสอบการแพ้ยา

### 5.2.1 ผลการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนัง

การทดสอบแพ้ยาทางผิวหนังในการวินิจฉัยการแพ้ยากลุ่ม cephalosporins ยังไม่มีมาตรฐานชัดเจนทั้งวิธี patch test ซึ่งมีความแตกต่างในแต่ละการศึกษาในแง่ของความเข้มข้นของยา ตัวทำละลาย (petrolatum หรือน้ำเกลือ) และวิธี intradermal test ผลการศึกษาในอดีตพบว่าการทดสอบการแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี patch test ต่อยากลุ่ม cephalosporins ให้ผลบวกแตกต่างกัน ตั้งแต่ร้อยละ 4-40[52] การทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังโดยวิธี intradermal test ส่วนใหญ่จะรายงานเป็น case report สำหรับผลที่ได้จากการวิจัยนี้ patch test ให้ผลบวกประมาณร้อยละ 7 ซึ่งไม่แตกต่างจากการศึกษาที่ผ่านมา รวมถึง intradermal test ได้ผลบวกประมาณร้อยละ 4 การที่ผลบวกทางผิวหนังในกลุ่มยา cephalosporin ต่ำอาจเกิดจากการที่ ceftriaxone และ ceftazidime มีขนาดโมเลกุลประมาณ 630 ดาลตันซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าสารที่มีขนาดมากกว่า 500 ดาลตันจะซึมผ่านชั้นผิวหนังได้ยาก

สำหรับการหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆกับผลการทดสอบทางผิวหนังนั้นอาจจะแปลผลยากเนื่องจากกลุ่มที่ให้ผลบวกนั้นมีเพียง 2 รายเท่านั้น แต่ก็พบว่าผู้ป่วย 1 รายที่ให้ผลบวกทางผิวหนังทั้ง intradermal test และ patch test นั้นมีประวัติแพ้ยาเพียง 6 สัปดาห์ก่อนการทดสอบ ซึ่งก็เป็นตามที่ได้พบทวนวรรณกรรมไว้ว่าควรทำการทดสอบในช่วง 6 สัปดาห์ถึง 6 เดือนหลังเกิดผื่นแพ้ยา

ในการศึกษาวิจัยได้ทำการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังในผู้ป่วยควบคุม เชิงลบ (normal healthy control) จำนวน 20 คนที่ได้ยากกลุ่ม cephalosporins อย่างน้อย 1 ครั้งและไม่เกิดปฏิกิริยาแพ้ยาโดยพบว่าให้ผลลบในผู้ป่วยทุกคน จึงอาจแสดงว่าในผู้ป่วยที่ให้ผลบวกต่อการทดสอบทางผิวหนังต่อยากลุ่ม cephalosporins จริง โดยที่การทดสอบทางผิวหนังด้วยวิธี patch test และ delayed reading intradermal test เป็นการทดสอบปฏิกิริยาการตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบไม่เฉียบพลันโดยกลไกที่เกี่ยวข้องน่าจะเป็นบทบาทที่เกี่ยวข้องกับ T cell อย่างไรก็ตามการแปลผลการทดสอบทางผิวหนังในการวินิจฉัยแพ้ยาจำเป็นต้องอาศัยอาการของผู้ป่วยร่วมด้วยเสมอ

### 5.2.2 ผลการทดสอบการแพ้ยาทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีอีไลสปอต

การทดสอบแพ้ยาทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยการแพ้ยากกลุ่ม cephalosporins ยังเป็นเรื่องใหม่ไม่มีมาตรฐานชัดเจน และการตรวจ ทางห้องปฏิบัติการ ที่ใช้กันอยู่ คือ lymphocyte transformation test ซึ่งมีขั้นตอนในการทำยุ่งยาก และมีความเสี่ยงต่อสารกัมมันตภาพรังสี จึงไม่นิยม จึงมีการคิดค้นวิธีการตรวจวิธีใหม่เช่นการตรวจวัดระดับไซโตไคน์ด้วยวิธีต่างๆซึ่งพบว่ามีผลสอดคล้องไปในทางเดียวกับ lymphocyte transformation test

ล่าสุดมีการนำการตรวจวัดระดับไซโตไคน์ด้วยวิธีอีไลสปอตซึ่งใช้ได้ผลดีในการตรวจการแพ้ Nickel แบบผื่นแพ้สัมผัส มาตรวจการแพ้ยากกลุ่มเบต้าแลคแตม ซึ่งมีการวิจัยกับยา amoxicillin ได้ผลค่อนข้างดีให้ผลบวกถึงร้อยละ 90 (วัดเฉพาะอินเตอร์เฟอรอนแกมมา) [51]

ในการศึกษาวิจัยนี้ได้มีการตรวจ 3 ไซโตไคน์ทั้งอินเตอร์เฟอรอนแกมมา อินเตอร์ลิวคิน 5 และอินเตอร์ลิวคิน 10 ผลที่ได้ให้ผลบวกเพียงร้อยละ 35 แบ่งเป็นจากอินเตอร์เฟอรอนแกมมา ร้อยละ 14 และอินเตอร์ลิวคิน 5 ร้อยละ 14 และจากอินเตอร์เฟอรอนแกมมาและอินเตอร์ลิวคิน 5 ร้อยละ 7 ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาของ P.Lochmatter ซึ่งให้ผลบวกต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมา ร้อยละ 80 และผลบวกต่ออินเตอร์ลิวคิน 5 ร้อยละ 60 (วัดด้วยวิธีอีไลซา)[49] แต่ผลก็ยังเป็นในทางเดียวกันคือการเพิ่มอินเตอร์ลิวคิน 5 ในการตรวจสามารถเพิ่มอัตราการให้ผลบวกได้ตามที่ได้มีการแนะนำให้ตรวจเพิ่มเติมในการศึกษาของ A.Rozieres [51]

เมื่อดูความสัมพันธ์ระหว่างการให้ผลบวกด้วยวิธีอิลิสปอดกับปัจจัยต่างๆ ไม่ว่าจะเป็น เพศ อายุ และระยะเวลาตั้งแต่เกิดผื่นจนถึงวันที่ทดสอบ ซึ่งพบว่าไม่แตกต่างกันในกลุ่มที่ให้ผลบวกหรือลบ แม้ว่าทางทฤษฎีอายุที่มากขึ้นน่าจะมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ไม่ดี รวมถึงระยะเวลาตั้งแต่เกิดผื่นจนถึงเวลาที่ทดสอบยิ่งเร็วน่าจะดี แต่เมื่อทำการทดสอบทางสถิติที่ 3 เดือน 6 เดือน และ 1 ปี ก็ไม่พบความแตกต่างระหว่าง 2 กลุ่ม เนื่องจากการศึกษานี้เป็น cross sectional study จึงอาจจะไม่สามารถตอบปัญหานี้ได้ จึงอาจจะต้องทำการศึกษาแบบ prospective โดยอาจจะเจาะเลือดที่ระยะเวลา 3 เดือน 6 เดือน และ 1 ปี หลังเกิดผื่นและมาทำอิลิสปอดและเปรียบเทียบผลว่าแตกต่างกันหรือไม่

ผลการศึกษาที่ให้ผลบวกต่ำอาจเป็นเพราะผู้ป่วยที่เข้ามาในการศึกษาอาจไม่ใช่ผู้ป่วยที่แพ้ยาจริงเนื่องจากอาศัยเกณฑ์วินิจฉัยทางคลินิกเพียงอย่างเดียว นอกจากนี้ ยา cephalosporin ยังไม่ทราบ determinant ที่ชัดเจนเหมือนเพนนิซิลลินที่แบ่งเป็น major และ minor determinant ซึ่งสามารถนำในแต่ละ determinant มาทดสอบได้ รวมถึง อาจมีความจำเป็นที่ต้องใช้เอนไซม์ในร่างกายในการเมตาบอลิซึม ซึ่งไม่สามารถนำมาทดสอบได้ในห้องปฏิบัติการซึ่งต่างจากยาในกลุ่มเพนนิซิลลินที่ได้ศึกษามาก่อนหน้านี้

นอกจากนี้ยังสามารถกล่าวได้ว่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการสามารถตรวจพบเม็ดเลือดขาว (น่าจะเป็น T cell) ที่จำเพาะกับ cephalosporin จากอินเตอร์เฟอรอนแกมมา 28-86 ต่อเม็ดเลือดขาว 1 ล้านเซลล์ (1:12,000- 1:35,000) ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาของ A.Rozieres ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วย 22 คนและจากอินเตอร์ลิวคิน-5 2-194 ต่อเม็ดเลือดขาว 1 ล้านเซลล์ (1:5,000-1:500,000)

### 5.2.3 ผลการเปรียบเทียบระหว่างการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังและการทดสอบทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีอิลิสปอด

จากการทดสอบสมมติฐานด้วย McNemar chi-square พบว่า  $p=0.008$  ( $p<0.05$ ) แสดงว่าการทดสอบทั้ง 2 วิธีแตกต่างกัน และการทดสอบทางห้องปฏิบัติการให้ผลบวกที่สูงกว่าการทดสอบทางผิวหนังประมาณร้อยละ 28 ดังนั้นถ้าอาศัยการวินิจฉัย 2 วิธีร่วมกัน อาจจะสามารถลดการนำผู้ป่วยไปทดสอบด้วยวิธี drug provocation ได้ร้อยละ 35 ถ้าได้มีการศึกษาเพิ่มเติม

### 5.2.4 ปฏิกริยาข้ามกลุ่มในกลุ่มยา cephalosporins

จากการวิจัยนี้พบว่าการทดสอบทางผิวหนังให้ผลลบทั้งหมดต่อยาที่ไม่ได้แพ้ (nonculprit drug) ทั้งยา amoxycillin ซึ่งอยู่ในกลุ่มเบต้าแลคแตมเหมือนกับ cephalosporin และยาในกลุ่ม cephalosporins เอง (ceftriaxone, ceftazidime) ส่วนการทดสอบทางห้องปฏิบัติการนั้นให้ผลบวก

ต่อยาที่ไม่ได้แพ้ (nonculprit drug) ประมาณร้อยละ 25 ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น ๆ ที่พบว่า การแพ้ยาเกิดจาก side chain มากกว่าตัววงแหวนเบต้าแลคแตม แต่งานวิจัยนี้ไม่ได้เลือกยาที่มี side chain เหมือนกันมาทดสอบจึงยังไม่สามารถพิสูจน์สมมติฐานนี้ได้

### 5.3 ข้อจำกัดของงานวิจัย

- 1) ข้อมูลที่ได้ในการศึกษานี้ไม่ได้มาจากการศึกษาแบบ diagnostic test ทำให้ไม่สามารถทราบถึงความไวและความจำเพาะ รวมถึงคุณค่าในการทำนายผลบวกและผลลบที่แท้จริงและอาจไม่ได้เป็นข้อมูลที่สามารถใช้แทนในผู้ป่วยชาวไทยได้ทั้งหมด
- 2) การวินิจฉัยการแพ้ยาโดยอาศัยอาการทางคลินิก (จาก Naranjo's score) อาจไม่แม่นยำพอในการวินิจฉัย แม้จะใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันโดยเฉพาะเภสัชกร โดยอาจต้องอาศัยการตรวจเพิ่มเติมเพื่อยืนยันการวินิจฉัยไม่ว่าจะเป็น drug provocation test (gold standard) หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการอื่น เช่น lymphocyte transformation test
- 3) การศึกษานี้ไม่ได้ทำ drug provocation test ในการยืนยันการแพ้ยาจริงเนื่องจากอาจเกิดผลข้างเคียงรุนแรงแก่ผู้ป่วย และมีปัญหาด้านจริยธรรมได้ รวมถึงข้อจำกัดในด้านเวลาและสถานที่ในการทำการศึกษาจึงไม่สามารถคำนวณผลที่ได้ออกมาเป็นความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ของการทดสอบได้
- 4) จำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษายังมีจำนวนค่อนข้างน้อย โดยถ้าเพิ่มจำนวนผู้ป่วยเป็นอย่างน้อย 35 คน จะสามารถเพิ่ม power ของการศึกษาเป็น 90% ได้
- 5) ในแง่ของการทดสอบทางผิวหนัง patch test บางรายไม่สามารถทำที่แผ่นหลังได้เนื่องจากสถานะที่ไม่เอื้ออำนวย แต่ก็ทำได้ทำ intradermal test ร่วมด้วยจึงน่าจะได้ผลไม่แตกต่างกัน
- 6) ในแง่ของการทดสอบทางห้องปฏิบัติการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์ลิวคิน 10 นั้นพบว่าได้ค่า SFC ค่อนข้างสูงทั้งในกลุ่มควบคุมและกลุ่มผู้ป่วยทำให้แปลผลลำบาก เนื่องจากอินเตอร์ลิวคิน 10 ถูกหลั่งจาก monocyte/macrophage นอกเหนือจาก T cell ซึ่งอาจแก้ไขโดยใช้ flow cytometry หรือดึงเฉพาะ CD3 (T cell) มาทำอิไลสปอตต่ออินเตอร์ลิวคิน 10 ใหม่

## บทที่ 6

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

#### 6.1 สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการวิจัยชนิด cross-sectional study เป็นการศึกษาการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังเปรียบเทียบกับ การตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่สงสัยว่าแพ้ากลุ่มเซฟาโลสปอริน ชนิดไม่เฉียบพลันโดยอาศัยการวินิจฉัยทางคลินิกซึ่งใช้ Naranjo's score มาช่วยจัดกลุ่มเป็นระดับ probable และ definite

ผลการศึกษาพบว่า การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังโดยวิธี IDT ให้ผลบวกประมาณร้อยละ 3 และโดยวิธี patch test ให้ผลบวกประมาณร้อยละ 7 ซึ่งให้ผลบวกเฉพาะกับยาเซฟาโลสปอรินที่แพ้ คือ ceftriaxone เท่านั้น และให้ผลลบทั้งหมดกับยาเบต้าแลคแตมตัวอื่น

สำหรับการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีอีไลสโพลต์ ให้ผลบวกประมาณร้อยละ 35 โดยให้ผลบวกต่ออินเตอร์เฟอรอนแกมมาประมาณร้อยละ 14 และจากอินเตอร์ลิวคิน -5 ประมาณร้อยละ 14 และให้ผลบวกทั้ง 2 ไซโตไคน์ประมาณร้อยละ 7 ซึ่งให้ผลบวกเฉพาะกับยาเซฟาโลสปอรินที่แพ้ คือ ceftriaxone 8 ราย และ ceftazidime 2 ราย ต่างกับการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนัง (นอกจากนี้ การตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีอีไลสโพลต์ยังให้ผลบวกร้อยละ 100 ในผู้ป่วยที่ให้ผลการทดสอบทางผิวหนังเป็นบวก) และให้ผลบวกกับยาเบต้าแลคแตมตัวอื่นที่ได้แพ้ ประมาณร้อยละ 25

เมื่อเปรียบเทียบการทดสอบทั้ง 2 วิธี ระหว่างการทดสอบทางผิวหนังและการทดสอบทางห้องปฏิบัติการตรวจไซโตไคน์อินเตอร์เฟอรอนแกมมา อินเตอร์ลิวคิน -5 และอินเตอร์ลิวคิน -10 ด้วยวิธีอีไลสโพลต์ ด้วยการทดสอบทางสถิติด้วย Mc Nemar chi-square พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P=0.008$ ) ซึ่งการทดสอบทางห้องปฏิบัติการให้ผลบวกมากกว่า

อย่างไรก็ตามจากการศึกษาวิจัยนี้พบว่าแม้การทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังและการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีอีไลสโพลต์จะให้ผลบวกที่ต่ำกว่าการศึกษาก่อนหน้านี้แต่ก็ อาจจะเป็นทางเลือกที่สามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัยอย่างน้อยก็สามารถลดการที่จะนำผู้ป่วยไปทดสอบด้วยวิธี drug provocation test

## 6.2 ข้อเสนอแนะ

- 1) ควรมีการศึกษาถึงประโยชน์ของการทดสอบภูมิแพ้ทางผิวหนังและการตรวจทางห้องปฏิบัติการในผู้ป่วยที่สงสัยว่าแพ้ยาเซฟาโลสปอรินแบบไม่เฉียบพลัน ด้วยการทดสอบให้ผู้ป่วยได้รับยาต่อ (drug provocation test) ในกรณีที่ให้ผลลบจากการทดสอบทางผิวหนังและการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อยืนยันว่าผู้ป่วยไม่ได้แพ้ยาจริง
- 2) ในการศึกษาครั้งต่อไปควรหาอาสาสมัครที่มีประวัติแพ้ยามาไม่นาน (ระยะเวลาตั้งแต่เกิดผื่นจนถึงวันที่ทดสอบไม่ควรเกิน 6 เดือน) เพื่อเพิ่มโอกาสในการให้ผลบวกกับการทดสอบ
- 3) ควรมีการเพิ่มจำนวนผู้ป่วยมากขึ้น (อย่างน้อย 35 คน จะเพิ่ม power ของการศึกษาเป็น 90%) และคัดผู้ป่วยที่มีระดับ Naranjo อยู่ในระดับ definite อาจทำให้ได้ผลที่ถูกต้องมากขึ้น
- 4) ควรมีการเพิ่มจำนวนของอาสาสมัครกลุ่มควบคุม (normal healthy control) มากขึ้นโดยให้จำนวนเท่ากับจำนวนผู้ป่วยในอัตราส่วน 1:1 เนื่องจากต้องใช้ในการคำนวณค่า cut-off จะทำให้ได้ค่าที่จำเพาะมากขึ้น
- 5) ควรมีการศึกษาไปข้างหน้า (prospective study) เพื่อหาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆกับการแพ้ยา เช่น เชื้อชาติ กรรมพันธุ์ ซึ่งไม่สามารถตอบคำถามด้วยงานวิจัยนี้ รวมถึงปัจจัยที่มีผลต่อการให้ผลบวกต่อการทดสอบด้วยวิธีอีไลสปอต เช่นระยะเวลาตั้งแต่เกิดผื่นจนถึงวันที่ทดสอบ โดยการเจาะเลือดที่ระยะเวลาต่างๆในผู้ป่วยรายเดียวกันนำมาทดสอบว่าให้ผลต่างกันหรือไม่
- 6) ควรมีการทดลองเพิ่มเติมในแง่ของพยาธิกำเนิดโดยการนำเม็ดเลือดขาวมาตั้งเอา CD3+ cell (T cell) ออกและทำการตรวจ ELISPOT ซ้ำ เพื่อพิสูจน์ว่าไซโตไคน์ที่ทดสอบมาจาก T cell จริงๆ ซึ่งผลที่ได้ใหม่ควรออกมาเป็นลบ ก็จะสามารถยืนยันสมมติฐานได้ว่าไซโตไคน์นั้นหลังจากออกมาจาก T cell จริง



## รายการอ้างอิง

- [1] Bonn D. Adverse drug reactions remain a major cause of death. **Lancet**. 1998;351(9110):1183.
- [2] Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. **JAMA**. 1998;279(15):1200-5.
- [3] Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. **BMJ**. 2004;329(7456):15-9.
- [4] Bowman L, Carlstedt BC, Black CD. Incidence of adverse drug reactions in adult medical inpatients. **Can J Hosp Pharm**. 1994;47(5):209-16.
- [5] Kidon MI, See Y. Adverse drug reactions in Singaporean children. **Singapore Med J**. 2004;45(12):574-7.
- [6] Madaan A, Li JT. Cephalosporin allergy. **Immunol Allergy Clin North Am**. 2004;24(3):463-76, vi-vii.
- [7] Romano A, Demoly P. Recent advances in the diagnosis of drug allergy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**. 2007;7(4):299-303.
- [8] Blanca-Lopez N, Zapatero L, Alonso E, Torres MJ, Fuentes V, Martinez-Molero MI, et al. Skin testing and drug provocation in the diagnosis of nonimmediate reactions to aminopenicillins in children. **Allergy**. 2009;64(2):229-33.
- [9] Devos SA, Van Der Valk PG. Epicutaneous patch testing. **Eur J Dermatol**. 2002;12(5):506-13.
- [10] Marshall WF, Blair JE. The cephalosporins. **Mayo Clin Proc**. 1999;74(2):187-95.
- [11] Petri W. Penicillins, Cephalosporins and Other Beta-lactam Antibiotics In: Bruton L, Parker K, editors. **Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 11th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2006. p. 728-50.
- [12] Perez-Inestrosa E, Suau R, Montanez MI, Rodriguez R, Mayorga C, Torres MJ, et al. Cephalosporin chemical reactivity and its immunological implications. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**. 2005;5(4):323-30.

- [13] Torres MJ, Blanca M. The complex clinical picture of beta-lactam hypersensitivity: penicillins, cephalosporins, monobactams, carbapenems, and clavams. **Med Clin North Am.** 2010;94(4):805-20, xii.
- [14] Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions - new concepts. **Clin Exp Allergy.** 2007;37(7):989-99.
- [15] Naisbitt DJ, Britschgi M, Wong G, Farrell J, Depta JP, Chadwick DW, et al. Hypersensitivity reactions to carbamazepine: characterization of the specificity, phenotype, and cytokine profile of drug-specific T cell clones. **Mol Pharmacol.** 2003;63(3):732-41.
- [16] Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. **Med Clin North Am.** 2010;94(4):645-64, xv.
- [17] Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. **Med Clin North Am.** 2010;94(4):665-79, xv.
- [18] Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. **Br J Dermatol.** 2007;156(5):1083-4.
- [19] Romano A, Blanca M, Torres MJ, Bircher A, Aberer W, Brockow K, et al. Diagnosis of nonimmediate reactions to beta-lactam antibiotics. **Allergy.** 2004;59(11):1153-60.
- [20] Blanca M, Romano A, Torres MJ, Fernandez J, Mayorga C, Rodriguez J, et al. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. **Allergy.** 2009;64(2):183-93.
- [21] Pederson-Bjergaard J. Cephalothin in the treatment of penicillin sensitive patients. **Acta Allergol Immunopathol.** 1967;(22):299-306.
- [22] Miranda A, Blanca M, Vega JM, Moreno F, Carmona MJ, Garcia JJ, et al. Cross-reactivity between a penicillin and a cephalosporin with the same side chain. **J Allergy Clin Immunol.** 1996;98(3):671-7.
- [23] Sastre J, Quijano LD, Novalbos A, Hernandez G, Cuesta J, de las Heras M, et al. Clinical cross-reactivity between amoxicillin and cephadroxil in patients allergic to amoxicillin and with good tolerance of penicillin. **Allergy.** 1996;51(6):383-86.

- [24] Pichichero ME, Casey JR. Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. **Otolaryngol Head Neck Surg.** 2007;136(3):340-7.
- [25] Apter AJ, Kinman JL, Bilker WB, Herlim M, Margolis DJ, Lautenbach E, et al. Is there cross-reactivity between penicillins and cephalosporins? **Am J Med.** 2006;119(4):354 e11-9.
- [26] Baldo BA, Pham NH, Zhao Z. Chemistry of drug allergenicity. **Curr Opin Allergy Clin Immunol.** 2001;1(4):327-35.
- [27] Saxon A, Adelman DC, Patel A, Hajdu R, Calandra GB. Imipenem cross-reactivity with penicillin in humans. **J Allergy Clin Immunol.** 1988;82(2):213-7.
- [28] Atanaskovic-Markovic M, Gaeta F, Gavrovic-Jankulovic M, Velickovic TC, Valluzzi RL, Romano A. Tolerability of imipenem in children with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. **J Allergy Clin Immunol.** 2009;124(1):167-9.
- [29] Romano A, Viola M, Gueant-Rodriguez RM, Gaeta F, Valluzzi R, Gueant JL. Brief communication: tolerability of meropenem in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. **Ann Intern Med.** 2007;146(4):266-9.
- [30] Frumin J, Gallagher JC. Allergic cross-sensitivity between penicillin, carbapenem, and monobactam antibiotics: what are the chances? **Ann Pharmacother.** 2009;43(2):304-15.
- [31] Schiavino D, Nucera E, Lombardo C, Decinti M, Pascolini L, Altomonte G, et al. Cross-reactivity and tolerability of imipenem in patients with delayed-type, cell-mediated hypersensitivity to beta-lactams. **Allergy.** 2009;64(11):1644-8.
- [32] Perez Pimiento A, Gomez Martinez M, Minguez Mena A, Trampal Gonzalez A, de Paz Arranz S, Rodriguez Mosquera M. Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross allergenicity. **Allergy.** 1998;53(6):624-5.
- [33] Patriarca G, Schiavino D, Lombardo C, Altomonte G, De Cinti M, Buonomo A, et al. Tolerability of aztreonam in patients with IgE-mediated hypersensitivity to beta-lactams. **Int J Immunopathol Pharmacol.** 2008;21(2):375-9.
- [34] Barbaud A. Skin testing in delayed reactions to drugs. **Immunol Allergy Clin North Am.** 2009;29(3):517-35.

- [35] Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. **Contact Dermatitis**. 2001;45(6):321-8.
- [36] Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**. 2010;10(4):291-6.
- [37] Lachapelle J-M, Maibach HI. Patch Testing and Prick Testing: A Practical Guide. second ed: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009.
- [38] Barbaud A, Trechot P, Weber-Muller F, Ulrich G, Commun N, Schmutz JL. Drug skin tests in cutaneous adverse drug reactions to pristinamycin: 29 cases with a study of cross-reactions between synergists. **Contact Dermatitis**. 2004;50(1):22-6.
- [39] Mashiah J, Brenner S. A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematous pustulosis. **Arch Dermatol**. 2003;139(9):1181-3.
- [40] Lochmatter P, Zawodniak A, Pichler WJ. In vitro tests in drug hypersensitivity diagnosis. **Immunol Allergy Clin North Am**. 2009;29(3):537-54.
- [41] Aberer W, Kranke B. Provocation tests in drug hypersensitivity. **Immunol Allergy Clin North Am**. 2009;29(3):567-84.
- [42] Akdis M, Burgler S, Cramer R, Eiwegger T, Fujita H, Gomez E, et al. Interleukins, from 1 to 37, and interferon-gamma: receptors, functions, and roles in diseases. **J Allergy Clin Immunol**. 2011;127(3):701-21 e1-70.
- [43] Meierhoff G, Ott PA, Lehmann PV, Schloot NC. Cytokine detection by ELISPOT: relevance for immunological studies in type 1 diabetes. **Diabetes Metab Res Rev**. 2002;18(5):367-80.
- [44] Helms T, Boehm BO, Asaad RJ, Trezza RP, Lehmann PV, Tary-Lehmann M. Direct visualization of cytokine-producing recall antigen-specific CD4 memory T cells in healthy individuals and HIV patients. **J Immunol**. 2000;164(7):3723-32.
- [45] Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin Pharmacol Ther**. 1981;30(2):239-45.
- [46] Cham PM, Warshaw EM. Patch testing for evaluating drug reactions due to systemic antibiotics. **Dermatitis**. 2007;18(2):63-77.

- [47] Merk HF. Diagnosis of drug hypersensitivity: lymphocyte transformation test and cytokines. *Toxicology*. 2005;209(2):217-20.
- [48] Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. *Clin Exp Allergy*. 1997;27(2):175-81.
- [49] Lochmatter P, Beeler A, Kawabata TT, Gerber BO, Pichler WJ. Drug-specific in vitro release of IL-2, IL-5, IL-13 and IFN-gamma in patients with delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy*. 2009;64(9):1269-78.
- [50] Lindemann M, Bohmer J, Zabel M, Grosse-Wilde H. ELISpot: a new tool for the detection of nickel sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(7):992-8.
- [51] Rozieres A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F, et al. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy*. 2009;64(4):534-42.
- [52] Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol*. 2005;152(5):968-74.



ภาคผนวก

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

### รายละเอียดการศึกษาวิจัย

**ชื่อโครงการวิจัย** การทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังและการตรวจไซโตไคน์ที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาโดยวิธีอิลสปอตในการวินิจฉัยการแพ้ยาเซฟาโลสปอรินชนิดไม่เฉียบพลัน

### แพทย์ผู้ทำวิจัย

ชื่อ น.พ.บุญธร ตันวรเศรษฐี

ที่อยู่ สาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ (ที่ทำงาน) 02-256-4152 (มือถือ) 081-4805021

### อาจารย์ที่ปรึกษา ผศ.นพ.เจตตะนง แกล้วสงคราม

ที่อยู่ สาขาวิชาโรคภูมิแพ้และภูมิคุ้มกันทางคลินิก ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เบอร์โทรศัพท์ (ที่ทำงาน) 02-256-4152

### เรียน ผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยทุกท่าน

ท่านได้รับเชิญให้เข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้เนื่องจากท่านเป็นผู้ที่มีอาการสงสัยว่าแพ้ยากลุ่มเซฟาโลสปอริน ก่อนที่ท่านจะตัดสินใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยดังกล่าว ขอให้ท่านอ่านเอกสารฉบับนี้อย่างถี่ถ้วน เพื่อให้ท่านได้ทราบถึงเหตุผลและรายละเอียดของการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ หากท่านมีข้อสงสัยใดๆ เพิ่มเติม กรุณาซักถามจากทีมงานของแพทย์ผู้ทำวิจัย หรือแพทย์ผู้ร่วมทำวิจัยซึ่งจะเป็นผู้สามารถตอบคำถามและให้ความกระจ่างแก่ท่านได้

ท่านสามารถขอคำแนะนำในการเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้จากครอบครัว เพื่อน หรือแพทย์ประจำตัวของท่านได้ ท่านมีเวลาอย่างเพียงพอในการตัดสินใจโดยอิสระ ถ้าท่านตัดสินใจแล้วว่า จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ขอให้ท่านลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมของโครงการวิจัยนี้

### เหตุผลความเป็นมา

การวินิจฉัยการแพ้ยาในประเทศไทยในปัจจุบัน ส่วนใหญ่ยังใช้วิธีการซักประวัติและตรวจร่างกายเป็นส่วนใหญ่ การตรวจเพิ่มเติมในการวินิจฉัยการแพ้ยา แบบไม่เฉียบพลันสามารถทำการทดสอบทางผิวหนังได้ แต่มีความไวต่ำ และยังไม่เป็นที่ยอมรับมากนัก ส่วนการวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีโดยดูจากการแบ่งตัวของเม็ดเลือดขาว (lymphocyte transformation test) แม้จะมีความปลอดภัยกว่าแต่ก็มีปัญหาในแง่ความไวและความจำเพาะจึงยังไม่ได้นำมาใช้วินิจฉัย

ในทางคลินิก วิธีที่ได้รับการยอมรับว่าเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยคือ ทดสอบโดยการให้ยาที่สงสัยว่าแพ้เข้าไป ซึ่งมีความเสี่ยงสำหรับผู้ป่วย ดังนั้นเมื่อสงสัยว่าผู้ป่วยจะแพ้ยาจึงมักจะใช้วิธีหลีกเลี่ยงไปให้ยาในกลุ่มอื่น ซึ่งอาจจะมีราคาแพงกว่า หรืออาจไม่ตรงกับโรคที่ต้องการรักษา ก่อให้เกิดการใช้ยาที่ไม่จำเป็น และสิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายโดยไม่จำเป็น

ดังนั้นถ้ามีการตรวจทางปฏิบัติการที่น่าเชื่อถือนำไปประกอบการวินิจฉัย ซึ่งน่าจะดีกว่าการใช้เพียงประวัติร่วมกับการทดสอบทางผิวหนัง จะทำให้มีความมั่นใจในการวินิจฉัยมากขึ้น โดยในปัจจุบันเริ่มมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการแบบใหม่ (ELISPOT) ซึ่งได้มีผู้เคยศึกษาว่าใช้ได้ดีในยา กลุ่มเพนิซิลลิน (penicillin) แต่ยังไม่มีการศึกษาในกลุ่มยาเซฟาโลสปอริน (cephalosporin) จึงได้จัดทำการศึกษานี้ คณะผู้วิจัยคิดว่าน่าจะมีประโยชน์ในการช่วยวินิจฉัยการแพ้ยาแบบไม่เฉียบพลันในอนาคต

### วิธีการที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

หลังจากท่านให้ความยินยอมที่จะเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้ ผู้วิจัยจะขอตรวจเลือดปริมาณ 20 ซีซี เพื่อไปตรวจสารเคมีจากเม็ดเลือดขาว ร่วมกับการทดสอบทางผิวหนังโดยวิธีฉีดยาเข้าในผิวหนัง ปริมาณ 0.05 ซีซี รวม 5 จุดบนแขนซ้าย และแปะยาที่อยู่บนแถบกาบบนแขนขวา จากนั้นจะนัดมาฟังผลในอีก 3 วันถัดไป โดยตลอดระยะเวลาที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัย 3 วันและมาพบผู้วิจัย หรือผู้ร่วมทำวิจัยทั้งสิ้น 2 ครั้ง

**หมายเหตุ** ในกรณีที่ผลการทดสอบทั้ง 2 วิธีเป็นลบ จะพิจารณาทำการทดสอบโดยการให้ยาที่สงสัยทางหลอดเลือดดำ เพื่อยืนยันว่าไม่แพ้ยาจริง สำหรับ **ผู้ป่วยที่ยินยอมด้วยความสมัครใจ** และมีความจำเป็นที่อาจจะต้องได้รับยาซ้ำในอนาคต ภายใต้การดูแลของบุคลากรทางการแพทย์เฉพาะทาง รวมถึงอุปกรณ์และสถานที่ที่ได้มาตรฐาน

### ความเสี่ยงที่อาจได้รับ

ความเสี่ยงจากการทดสอบทางผิวหนังด้วยยาทุกชนิดอาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้ทั้งสิ้นไม่มากนักน้อย แพทย์ผู้ทำการวิจัยขอชี้แจงถึงความเสี่ยงและความไม่สบายที่อาจสัมพันธ์กับยาที่ศึกษาทั้งหมดดังนี้

มีข้อมูลที่แสดงว่าการทดสอบผิวหนังมีความเสี่ยงและฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่อาจเกิดขึ้นได้น้อยมากผลข้างเคียงที่รุนแรง เช่นภาวะอนาฟิแลกซิส (anaphylaxis) มีโอกาสเกิดขึ้นได้ต่ำกว่า 0.02% มักเกิดใน 20 นาทีแรก หลังการทดสอบผิวหนัง อาการที่พบได้คือ หายใจลำบาก มีผื่นผื่นแดงคันกระจายทั่วตัวแบบลมพิษ อาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียนร่วมด้วย ในกรณีที่มียาอาการรุนแรงอาจมีอาการหน้ามืดเป็นลม หรือหมดสติได้จากการที่มีความดันโลหิตต่ำ รวมถึงอาการข้างเคียงและความไม่สบายที่ยังไม่มีการรายงานด้วย เพื่อความปลอดภัยของอาสาสมัคร อาสาสมัครจึงควรอยู่



ให้ผู้ร่วมวิจัยได้สังเกตอาการ ใน 20 นาที แรกหลังการทดสอบ และอาจเกิดผื่นคันขึ้นบริเวณที่ทดสอบหลังจากนั้นประมาณ 3 วัน ดังนั้นระหว่างที่ท่านอยู่ในโครงการวิจัยจะมีการติดตามดูแลสุขภาพของท่านอย่างใกล้ชิด

กรุณาแจ้งผู้ทำวิจัยในกรณีที่พบอาการดังกล่าวข้างต้น หรืออาการอื่น ๆ ที่พบร่วมด้วย ระหว่างที่อยู่ในโครงการวิจัย ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงเกี่ยวกับสุขภาพของท่าน ขอให้ท่านรายงานให้ผู้ทำวิจัยทราบโดยเร็ว

### **ความเสี่ยงที่ได้รับจากการเจาะเลือด**

ท่านมีโอกาที่จะเกิดอาการเจ็บ เลือดออก ข้ำจากการเจาะเลือด อาการบวมบริเวณที่เจาะเลือดหรือหน้ามืด และโอกาที่จะเกิดการติดเชื้อบริเวณที่เจาะเลือดพบได้น้อยมาก

### **ประโยชน์ที่อาจได้รับ**

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยนี้แพทย์ และตัวท่านเองจะทราบว่าท่านมีอาการแพ้ยาจริงหรือไม่ โดยไม่เสียค่าใช้จ่าย ซึ่งผู้ป่วยที่สงสัยแพ้ยาควรได้รับการยืนยันโดยการทดสอบทางผิวหนังอยู่แล้ว ข้อมูลที่ได้รับทั้งหมดจะมีประโยชน์ต่อตัวท่านเองในการพิจารณาถึงความปลอดภัยในการรับยาเซฟาโลสปอรินอีกในอนาคต และผลการวิจัยนี้จะนำไปสู่การประเมินประสิทธิผลของการทดสอบทางผิวหนังและการตรวจเลือดเพื่อนำมาประยุกต์ใช้จริง

### **อันตรายที่อาจเกิดขึ้นจากการเข้าร่วมในโครงการวิจัยและความรับผิดชอบของผู้ทำวิจัย / ผู้สนับสนุนการวิจัย**

หากพบอันตรายที่เกิดขึ้นจากการวิจัย ท่านจะได้รับการรักษาอย่างเหมาะสมทันที หากพิสูจน์ได้ว่าท่านปฏิบัติตามคำแนะนำของทีมผู้ทำวิจัยแล้ว ผู้ทำวิจัย / ผู้สนับสนุนการวิจัยยินดีจะรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของท่าน และการลงนามในเอกสารให้ความยินยอม ไม่ได้หมายความว่าท่านได้สละสิทธิ์ทางกฎหมายตามปกติที่ท่านพึงมี

ในกรณีที่ท่านได้รับอันตรายใด ๆ หรือต้องการข้อมูลเพิ่มเติมที่เกี่ยวข้องกับโครงการวิจัย

ท่านสามารถติดต่อกับผู้ทำวิจัยคือ น.พ.บุญธร ตันวรเศรษฐี ได้ตลอด 24 ชั่วโมง

การเข้าร่วมในโครงการวิจัยครั้งนี้เป็นไปโดยความสมัครใจ หากท่านไม่สมัครใจจะเข้าร่วม

การศึกษาแล้ว ท่านสามารถถอนตัวได้ตลอดเวลา การขอถอนตัวออกจากโครงการวิจัยจะไม่มีผลต่อการดูแลรักษาโรคของท่านแต่อย่างใด

ขอขอบคุณในการร่วมมือของท่านมา ณ ที่นี้

นายแพทย์บุญธร ตันวรเศรษฐี

## ภาคผนวก ข

### เอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

การวิจัยเรื่องการทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังและการตรวจไซโตไคน์ที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาโดยวิธีอิลลิปโตในการวินิจฉัยการแพ้ยาเซฟาโลสปอรินชนิดไม่เฉียบพลัน  
วันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....ได้อ่าน

รายละเอียดจากเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัยวิจัยที่แนบมาฉบับวันที่

..... และข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัยโดยสมัครใจ

ข้าพเจ้าได้รับสำเนาเอกสารแสดงความยินยอมเข้าร่วมในโครงการวิจัยที่ข้าพเจ้าได้ลงนาม และ วันที่ พร้อมด้วยเอกสารข้อมูลสำหรับผู้เข้าร่วมโครงการวิจัย ทั้งนี้ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย ระยะเวลาของการทำวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัย และแนวทางรักษาโดยวิธีอื่นอย่างละเอียด ข้าพเจ้ามีเวลาและโอกาสเพียงพอในการซักถามข้อสงสัยจนมีความเข้าใจอย่างดีแล้ว โดยผู้วิจัยได้ตอบคำถามต่าง ๆ ด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกเข้าร่วมในโครงการวิจัยเมื่อใดก็ได้ โดยไม่จำเป็นต้องแจ้งเหตุผล และการบอกเลิกการเข้าร่วมการวิจัยนี้ จะไม่มีผลต่อการรักษาโรคหรือสิทธิอื่น ๆ ที่ข้าพเจ้าจะพึงได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะเมื่อได้รับการยินยอมจากข้าพเจ้าเท่านั้น บุคคลอื่นในนามของบริษัทผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาอาจได้รับอนุญาตให้เข้ามาตรวจและประมวลผลข้อมูลของผู้เข้าร่วมวิจัย ทั้งนี้จะต้องกระทำไปเพื่อวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบความถูกต้องของข้อมูลเท่านั้น โดยการตกลงที่จะเข้าร่วมการศึกษานี้ข้าพเจ้าได้ให้คำยินยอมที่จะให้มีการตรวจสอบข้อมูลประวัติทางการแพทย์ของผู้เข้าร่วมวิจัยได้

ผู้วิจัยรับรองว่าจะไม่มีการเก็บข้อมูลใด ๆ ของผู้เข้าร่วมวิจัย เพิ่มเติม หลังจากที่ข้าพเจ้าขอ ยกเลิกการเข้าร่วมโครงการวิจัยและต้องการให้ทำลายเอกสารและ/หรือ ตัวอย่างที่ใช้ตรวจสอบ ทั้งหมดที่สามารถสืบค้นถึงตัวข้าพเจ้าได้

ข้าพเจ้าเข้าใจว่า ข้าพเจ้ามีสิทธิ์ที่จะตรวจสอบหรือแก้ไขข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าและ สามารถยกเลิกการให้สิทธิในการใช้ข้อมูลส่วนตัวของข้าพเจ้าได้ โดยต้องแจ้งให้ผู้วิจัยรับทราบ ข้าพเจ้าได้ตระหนักว่าข้อมูลในการวิจัยรวมถึงข้อมูลทางการแพทย์ของข้าพเจ้าที่ไม่มีการเปิดเผยชื่อ จะผ่านกระบวนการต่าง ๆ เช่น การเก็บข้อมูล การบันทึกข้อมูลในรูปแบบบันทึกและใน คอมพิวเตอร์ การตรวจสอบ การวิเคราะห์ และการรายงานข้อมูลเพื่อวัตถุประสงค์ทางวิชาการ รวมทั้งการใช้ข้อมูลทางการแพทย์ในอนาคตหรือการวิจัยทางด้านเภสัชภัณฑ์ เท่านั้น ข้าพเจ้าได้อ่านข้อความข้างต้นและมีความเข้าใจดีทุกประการแล้ว ยินดีเข้าร่วมในการวิจัย ด้วยความเต็มใจ จึงได้ลงนามในเอกสารแสดงความยินยอมนี้

.....ลงนามผู้ให้ความยินยอม  
(.....) ชื่อผู้ยินยอมตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

ข้าพเจ้าได้อธิบายถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตราย หรืออาการไม่พึง ประสงค์หรือความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัย หรือจากยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจาก การวิจัยอย่างละเอียด ให้ผู้เข้าร่วมในโครงการวิจัยตามนามข้างต้นได้ทราบและมีความเข้าใจดีแล้ว พร้อมลงนามลงในเอกสารแสดงความยินยอมด้วยความเต็มใจ

.....ลงนามผู้ทำวิจัย  
(.....) ชื่อผู้ทำวิจัย ตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

.....ลงนามพยาน  
(.....) ชื่อพยาน ตัวบรรจง  
วันที่ .....เดือน.....พ.ศ.....

## ภาคผนวก ค

## แบบสอบถามสำหรับงานวิจัย

เรื่อง การทดสอบการแพ้ยาทางผิวหนังและการตรวจไซโตไคน์ที่หลังจากเม็ดเลือดขาวที่มีความจำเพาะกับยาโดยวิธีอีไลสปอตในการวินิจฉัยการแพ้ยาเซฟาโลสปอรินชนิดไม่เฉียบพลัน

## ข้อมูลส่วนบุคคล

ข้อมูลส่วนบุคคล	ตัวแปร
1) เพศ 1.ชาย 2.หญิง	Sex
2) อายุ.....ปี	Age
3) โรคประจำตัว 1.มี ระบุ ..... 2.ไม่มี	comorbid
4) ประวัติครอบครัวเกี่ยวกับโรคภูมิแพ้ 1.มี 2.ไม่มี	FH
5) ยาที่สงสัยว่าแพ้ .....	drug
6) ระยะเวลาตั้งแต่เกิดอาการแพ้จนถึงปัจจุบัน..... สัปดาห์	time last
7) ระยะเวลาที่ได้ยาจนเกิดอาการ ..... วัน	duration
8) อาการทางผิวหนังที่เกิดปฏิกิริยา .....	type
9) อาการทางระบบอื่นที่เกิดปฏิกิริยา 1.ระบบหัวใจและหลอดเลือด 2 ระบบทางเดินอาหาร 3.ระบบทางเดินหายใจ 4.อื่นๆ ระบุ .....	system
10) Naranjo's score .....	Naranjo
11) Intradermal test ต่อ cefazolin 1.positive .....mm 2. Negative	ind1
12) Patch test ต่อ cefazolin 1.positive ..... 2. Negative	patch1
13) ELISPOT IFN gamma ต่อ cefazolin 1.positive ..... 2. Negative	IFN1
14) ELISPOT IL-5 ต่อ cefazolin	IL_51

1.positive .....	2. Negative	
15) ELISPOT IL-10 ต่อ cefazolin		IL_101
1.positive .....	2. Negative	
16) Intradermal test ต่อ ceftriaxone		ind2
1.positive .....mm	2. Negative	
17) Patch test ต่อ ceftriaxone		patch2
1.positive .....	2. Negative	
18) ELISPOT IFN gamma ต่อ ceftriaxone		IFN2
1.positive .....	2. Negative	
19) ELISPOT IL-5 ต่อ ceftriaxone		IL_52
1.positive .....	2. Negative	
20) ELISPOT IL-10 ต่อ ceftriaxone		IL_102
1.positive .....	2. Negative	
21) Intradermal test ต่อ ceftazidime		ind3
1.positive .....mm	2. Negative	
22) Patch test ต่อ ceftazidime		patch3
1.positive .....	2. Negative	
23) ELISPOT IFN gamma ต่อ ceftazidime		IFN3
1.positive .....	2. Negative	
24) ELISPOT IL-5 ต่อ ceftazidime		IL_53
1.positive .....	2. Negative	
25) ELISPOT IL-10 ต่อ ceftazidime		IL_103
1.positive .....	2. Negative	
26) Intradermal test ต่อ betalactam อื่น		ind4
1.positive .....mm	2. Negative	
27) Patch test ต่อ betalactam อื่น		patch4
1.positive .....	2. Negative	
28) ELISPOT IFN gamma ต่อ betalactam อื่น		IFN4
1.positive .....	2. Negative	
29) ELISPOT IL-5 ต่อ betalactam อื่น		IL_54

- 1.positive ..... 2. Negative  
30) ELISPOT IL-10 ต่อบetalactam อื่น  
1.positive ..... 2. Negative

IL\_104



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Naranjo's algorithm: สำหรับประเมินความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์กับยาที่สงสัย

ยา..... อาการไม่พึงประสงค์ .....

เลขที่แบบรายงาน .....โรงพยาบาล .....

คำถาม	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ	คะแนน
1. เคยมีสูตรหรือรายงานการปฏิกิริยานี้มาแล้วหรือไม่	+1	0	0	
2. อาการไม่พึงประสงค์นี้เกิดขึ้นภายหลังจากได้รับยา ที่คิดว่าเป็นสาเหตุหรือไม่	+2	-1	0	
3. อาการไม่พึงประสงค์นี้ดีขึ้นเมื่อหยุดยาดังกล่าว หรือ เมื่อให้ยาต้านที่จำเพาะเจาะจง (specific antagonist) หรือไม่	+1	0	0	
4. อาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวเกิดขึ้นอีกเมื่อเริ่มให้ยา ใหม่หรือไม่	+2	-1	0	
5. ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นสามารถเกิดจากสาเหตุอื่น (นอกเหนือจากยา) ของผู้ป่วยได้หรือไม่	-1	+2	0	
6. ปฏิกิริยาดังกล่าวเกิดขึ้นอีก เมื่อให้ยาหลอกหรือไม่	-1	+1	0	
7. สามารถตรวจวัดปริมาณยาได้ในเลือด (หรือ ของเหลวอื่น) ในปริมาณความเข้มข้นที่เป็นพิษหรือไม่	+1	0	0	
8. ปฏิกิริยารุนแรงขึ้น เมื่อเพิ่มขนาดยาหรือลดความ รุนแรงลงเมื่อลดขนาดยาหรือไม่	+1	0	0	
9. ผู้ป่วยเคยมีปฏิกิริยาที่เหมือนหรือคล้ายคลึงกันนี้มา ก่อน ในการได้รับยาครั้งก่อน ๆ หรือไม่	+1	0	0	
10. อาการไม่พึงประสงค์นี้ ได้รับการยืนยันโดย หลักฐานที่เป็นรูปธรรม (objective evidence)หรือไม่	+1	0	0	
<b>รวม</b>				

---

ระดับคะแนน	คะแนนมากกว่าหรือเท่ากับ 9	Definite	ใช่แน่
	คะแนนเท่ากับ 5-8	Probable	ใช่
	คะแนนเท่ากับ 1-4	Possible	อาจจะใช่
	คะแนนน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0	Doubtful	น่าสงสัย



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ชื่อ นพ. บุญธร ตันวรเศรษฐี	
วันเดือนปีเกิด	19 มิถุนายน พ.ศ.2518 จังหวัดกรุงเทพมหานคร
ประวัติการศึกษาและการทำงาน	
นิสิตคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย พ.ศ.253	5-2541
แพทย์เพิ่มพูนทักษะ โรงพยาบาลบ้านหมี่ จ.ลพบุรี พ.ศ.254	1-2542
แพทย์ประจำโรงพยาบาลสระโบสถ์ จ.ลพบุรี พ.ศ.254	2-2544
แพทย์ประจำบ้านอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พ.ศ.254	4-2547
อายุรแพทย์ โรงพยาบาลบ้านหมี่ จ.ลพบุรี พ.ศ.254	7-2549
อายุรแพทย์ โรงพยาบาลพระนครศรีอยุธยา พ.ศ.254	9-2552
แพทย์ประจำบ้านต่อยอด อายุรศาสตร์โรคภูมิแพ้และ ภูมิคุ้มกันทางคลินิก พ.ศ.255	2-2554
ปริญญาและประกาศนียบัตร	
แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับ 1)	พ.ศ.2541
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	
วุฒิปัตรีแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์ พ.ศ.254	7
สมาชิกสมาคมวิชาชีพ	
สมาชิกแพทยสภา	
สมาชิกแพทยสมาคมแห่งประเทศไทย	
สมาชิกราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย	
สมาชิกสมาคมโรคภูมิแพ้และวิทยาภูมิคุ้มกันแห่งประเทศไทย	
สมาชิกสมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย	
สมาชิกสมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย	